



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А, www.iacsmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 –

86269 от 27.11.2023

Не распространяется через пред-

приятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

- Кулабухов В.В., Амбарцумян М.В., Дехнич А.В., Ершова О.Н., Зубарева Н.А., Кузьменков А.Ю., Попов Д.А., исследовательская группа РИОРИТа-II
- 124** Распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты российского национального многоцентрового исследования РИОРИТа-II
- Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Миронов К.О., Гапонова И.И., Козлов Р.С.
- 134** Эпидемиологическая характеристика серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией в Российской Федерации
- Хостелиди С.Н., Зайцев М.А., Семенова Е.В., Побоева А.В., Печерская Е.А., Владимиров П.А., Мошквич И.Р., Игнатъева С.М., Фролова Е.В., Богомолова Т.С., Васильева Н.В.
- 140** Особенности терапии инвазивного аспергиллеза у реципиентов трансплантатов почки (описание клинического случая и обзор литературы)
- Лукашик С.П., Карпов И.А.
- 150** Острая печеночная недостаточность в практике инфекционистов и врачей смежных специальностей: обновленные подходы к ведению пациентов
- Смирнов А.К., Елисеева Е.В., Федашев Г.А., Феоктистова Ю.В., Поддубный Е.А., Тыртышников А.В.
- 167** Микробиота конъюнктивы детей до 1 года

Антимикробные препараты

- Андреева И.В., Бельмер С.В., Довгань Е.В., Новикова В.П., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У., Сурков А.Н.
- 172** Правила выбора оптимального пробиотика: инструкция для клиницистов

Антибиотикорезистентность

- Гулятьева Н.А., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
- 181** Сравнительный анализ методологий мониторинга антимикробной резистентности в контексте локального уровня здравоохранения
- Панова А.Е., Казюлина А.А., Грачева А.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А.
- 206** Лекарственная чувствительность *Mycobacterium avium*, выделенных у больных микобактериозом с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом
- Ачкасов С.И., Шелыгин Ю.А., Мелкумян А.Р., Шафикова А.А., Чистякова Д.А., Лягина И.А., Спивак М.В.
- 217** Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Bacteroides* spp. и *Clostridium perfringens* в Российской Федерации: региональные особенности
- Захарова Е.А., Лямин А.В., Сустретов А.С., Каюмов К.А., Алексеев Д.В., Платонов В.И., Орлова Л.В.
- 229** Антибиотикорезистентность – все ли источники мы учли?

Опыт работы

- Бонцевич Р.А., Валиева З.Ш., Пуганова О.Л., Баламутова Т.И., Чухарева Н.А., Цыганкова О.В., Компаниец О.Г., Кетова Г.Г., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Пахомов С.П., Максимов М.Л.
- 238** Исследование РИКАР: предпочтения врачей в вопросах выбора лекарственных препаратов и тактики ведения беременных с бактериальными инфекциями мочеполовой системы
- Костина А.В., Сырочев А.А., Костылева М.Н., Строк А.Б., Мартыненко А.В.
- 249** Вспышка инфекции, ассоциированной с *Ralstonia insidiosa*: описание серии случаев и эпидемиологического расследования в многопрофильном педиатрическом стационаре
- Гордина Е.М., Божкова С.А., Лукина Е.Г., Далинова А.А., Берестецкий А.О.
- 258** Макроцидины А и Z: оценка наличия антибактериальной и антибиопленочной активности

Сравнительный анализ методологий мониторинга антимикробной резистентности в контексте локального уровня здравоохранения

Гуляева Н.А.¹, Виноградова А.Г.², Кузьменков А.Ю.²

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Алина Геннадьевна Виноградова
Эл. почта: alina.vinogradova@antibiotic.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, локальный мониторинг, сравнительный анализ, рекомендации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Несмотря на продолжительные усилия различных стран по борьбе с антимикробной резистентностью (АМР), проблема сохраняет масштабы глобальной угрозы, особенно в контексте нозокомиальных инфекций, где резистентные возбудители связаны с высокой летальностью. Системы глобального (GLASS) и национального (AMRmap) мониторинга АМР предоставляют ценные популяционные данные, однако для принятия клинических решений на уровне конкретного пациента критически важны качественные локальные эпидемиологические данные, позволяющие оптимизировать эмпирическую антимикробную терапию. При этом на практике сбор и использование локальных данных в России ограничены, в частности, отсутствием стандартов методологии и низкой доступностью цифровых инструментов. Настоящий обзор проводит сравнительный анализ ключевых международных и российских руководств по организации мониторинга АМР с целью оценки их применимости для решения задач локального мониторинга в медицинских организациях, выявления сходств и противоречий в подходах.

Review

Comparative analysis of antimicrobial resistance monitoring methodologies at the local healthcare level

Gulyaeva N.A.¹, Vinogradova A.G.², Kuzmenkov A.Yu.²

¹ National Medical Research Treatment and Rehabilitation Centre, Moscow, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Alina G. Vinogradova
E-mail: alina.vinogradova@antibiotic.ru

Key words: antibiotic resistance, local monitoring, comparative analysis, guidelines.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Despite ongoing efforts by various countries to combat antimicrobial resistance (AMR), the problem remains a global-scale threat, particularly in the context of nosocomial infections, where resistant pathogens are associated with high mortality. Global (GLASS) and national (AMRmap) AMR monitoring systems provide valuable population-level data; however, for clinical decision-making at the individual patient level, high-quality local epidemiological data enabling optimization of empirical antimicrobial therapy is critically important. In practice, the collection and use of local data in the Russian Federation are limited, particularly by the lack of methodological standards and low availability of digital tools. This review conducts a comparative analysis of key international and Russian guidelines for organizing AMR monitoring to assess their applicability for addressing local monitoring tasks in healthcare facilities and to identify similarities and contradictions in their approaches.

Введение

С момента опубликования Глобальной стратегии противодействия антибиотикорезистентности [1] в 2001 г. прошло более 20 лет, однако проблема лекарственной устойчивости бактерий не только сохранила свои позиции в перечне десяти глобальных угроз здоровью по мнению ВОЗ [2], но и обрела новые масштабы с ростом и распространением резистентности к карбапенемам, а также с появлением сообщений о возникновении резистентности к полимиксинам среди грамотрицательных возбудителей. Особое место проблема антимикробной резистентности (АМР) занимает в вопросах профилактики и лечения нозокомиальных инфекций (НИ). Около 63,5% инфекций, ассоциированных с оказанием медицинской помощи, вызваны бактериями, устойчивыми к антимикробным препаратам [3]. Ежегодно в мире возникает порядка 136 млн НИ, ассоциированных с АМР

стентности к полимиксинам среди грамотрицательных возбудителей. Особое место проблема антимикробной резистентности (АМР) занимает в вопросах профилактики и лечения нозокомиальных инфекций (НИ). Около 63,5% инфекций, ассоциированных с оказанием медицинской помощи, вызваны бактериями, устойчивыми к антимикробным препаратам [3]. Ежегодно в мире возникает порядка 136 млн НИ, ассоциированных с АМР

Гуляева Н.А. и соавт.

Сравнительный анализ методологий мониторинга антимикробной резистентности

[4]. При этом смертность среди пациентов, у которых инфекция вызвана резистентными возбудителями, от 2 до 3 раз выше, по сравнению с микроорганизмами, чувствительными к стандартным схемам антимикробной терапии (АМТ) [5].

Информация о проблеме и распространенности АМР не является закрытой. Периодические отчеты (национальные и международные) об уровне устойчивости наиболее значимых патогенов к антимикробным препаратам (АМП) широко доступны не только медицинским работникам, но и общественности. Накапливание знаний и фактологической базы за счет исследований и эпиднадзора стали одной из пяти целей глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, принятого в мае 2015 г. на 68 сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения [6], а представленная в том же году Система глобального мониторинга резистентности к антимикробным средствам (GLASS) собирает и репортирует агрегированные сведения об уровнях АМР из референсных центров 127 стран и территорий [7].

В России накапливаемые с 1997 г. и ежегодно обновляемые национальные данные о чувствительности возбудителей широкого перечня форм внебольничных и нозокомиальных инфекций доступны для визуализации, ознакомления, сравнения и оценки с 2016 г. в открытом веб-ресурсе AMRmap [8, 9].

Получение обширных популяционных данных о распространенности ключевых проблемных возбудителей имеет высокую ценность с точки зрения отслеживания мировых и национальных трендов изменения их чувствительности к тестируемым и применяемым в практике антибиотикам с целью предоставления информации, способной повлиять на управленческие решения и эпидемиологические меры соответствующего уровня. Однако в области управления процессами принятия решений при использовании АМП для пользы конкретного пациента данные национальных и глобальных систем надзора за АМР уступают качественно собраным локальным данным, поскольку национальные данные или становятся доступны с существенной задержкой во времени, или содержат в себе информацию об ограниченном числе клинических синдромов и микроорганизмов [10]. При этом близкая к 100% степень вовлеченности медицинских организаций и регионов России в национальное исследование вряд ли может быть достигнута.

Улучшение качества эмпирической АМТ (эАМТ) пациентов с инфекциями является одной из ключевых целей мониторинга АМР [11–13]. Локальные протоколы эмпирической антимикробной терапии (эАМТ) на основе локальных эпидемиологических данных представляются лучшей практикой, направленной на улучшение исходов лечения пациентов с инфекциями [14–17]. Тем не менее изучение реальной практики путем интервьюирования специалистов 305 медицинских учреждений в России показывает, что локальные эпидемиологические данные доступны в половине опрошенных медицинских организаций и только в четверти из них у специалистов есть цифровой доступ к данным. Что касается разра-

ботки протоколов эАМТ, то с применением данных локальной микробиологии эта практика внедрена лишь в 29,84% учреждений [18].

Основная проблема сбора качественных данных для мониторинга АМР, помимо автоматизации и цифровизации процесса, заключается в отсутствии стандарта требований, предъявляемых к этим данным [19], и методологии последующего практического их применения, включая, в первую очередь, анализ и составление практических рекомендаций по эАМТ для конкретной медицинской организации.

Учитывая важность описываемой проблемы, в настоящем обзоре проанализированы опубликованные на настоящий момент документы, позиционируемые их авторами в качестве руководства по сбору и анализу данных АМР, в том числе на уровне медицинских организаций. В сравнение также было включено руководство по надзору за АМР GLASS как инициатива, направленная на стандартизацию лабораторной диагностики АМР во всем мире, а значит, опосредованно касающаяся и локального мониторинга.

Материалы и методы

С целью анализа подходов к организации и проведению мониторинга антимикробной резистентности и их применимости на локальном уровне, изучены отдельные находящиеся в открытом доступе версии руководств, изданных официальными медицинскими и научными организациями, профессиональными сообществами. В перечень включенных в обзор документов вошли:

1. «GLASS manual for antimicrobial resistance surveillance in common bacteria causing human infection», включая более ранние версии, а также руководство «Surveillance standards for antimicrobial resistance», WHO.

2. «Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline – Fourth Edition» (M39-A4), CLSI. Суждение о пятом издании, находящемся в коммерческом доступе с 2022 г. и претерпевшем ряд принципиальных изменений, составлено по находящейся в открытом доступе обзорной публикации [20].

3. «European recommendations for antimicrobial resistance surveillance», ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance.

4. «Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud», НИИ антимикробной химиотерапии.

5. Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях», Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Сравнение документов проводилось путем поиска в них ответов на заранее составленный перечень из 12 вопросов, относящихся к ключевым проблемам и компонентам современной системы локального микробиологического мониторинга и призванных обнаружить

сходства и противоречия между разными наиболее известными рекомендациями и практиками мониторинга АМР, а также на основе анализа литературных данных продемонстрировать преимущества и недостатки тех или иных подходов к его осуществлению.

1. Что в себя включает понятие микробиологического мониторинга, мониторинга АМР?

Синонимов и определений для понятия мониторинга АМР существует достаточно много. Ниже приведены те из них, которые представлены в документах, рассматриваемых в настоящем обзоре.

GLASS/WHO manuals set:

Мониторинг АМР (в ориг. – surveillance of AMR, AMR surveillance) – это непрерывный и методичный процесс сбора, анализа и сообщения данных, позволяющий в динамике количественно оценивать тенденции возникновения и распределения чувствительности и устойчивости к противомикробным препаратам [21].

CLSI M39-A4: не представлено.

ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance):

Мониторинг (в ориг. – surveillance) – это систематический, непрерывный процесс сбора, анализа и представления данных, который количественно отслеживает временные тенденции в возникновении и распространении устойчивости к противомикробным препаратам и предоставляет информацию, полезную в качестве руководства для медицинской практики, включая терапию и мероприятия по борьбе с заболеваниями [22].

Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud:

Мониторинг антибиотикорезистентности – это систематический, непрерывный процесс сбора, анализа и представления данных по резистентности к антимикробным препаратам. Полученная в рамках мониторинга информация имеет практические точки приложения, включая организацию лечебных и профилактических мероприятий [23].

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»:

Микробиологический мониторинг в медицинской организации – это комплексное и динамическое наблюдение за патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, выделенными от пациентов, персонала и объектов внешней (больничной) среды медицинской организации, их свойствами и особенностями циркуляции [24].

Резюме данных

Ценность определения термина изучаемого объекта (в данном случае – мониторинга АМР) – в возможности получить краткое представление о концепции взглядов авторского коллектива, взявшего на себя ответственность систематизировать подходы к нему. Расхождения в терминологии могут приводить к возникновению разногласий, подмене понятий, искажению целей и ценностей процессов на этапе их организации. Изучение выбранных

для настоящего обзора руководств, их актуальных и архивных версий, в т.ч. версий, официально переведенных и адаптированных к чтению на русском языке, сопряженных изданий выделило следующий ряд синонимов:

- микробиологический мониторинг [24];
- мониторинг антибиотикорезистентности [23];
- эпидемиологический надзор за устойчивостью к противомикробным препаратам (УПП) [21];
- мониторинг АМР [7];
- AMR surveillance, что дословно переводится как надзор/наблюдение за АМР [25];
- surveillance, что дословно переводится как надзор/наблюдение [22].

В двух руководствах из пяти прямое определение мониторинга отсутствует: все издания руководства GLASS, включая периодические отчеты, и руководство M39 CLSI.

Отсутствие определения в руководстве CLSI было ожидаемым, поскольку формально M39 не является руководством по проведению мониторинга АМР. Документ обозначает правила формирования и репортирования рутинной и расширенной антибиотикограммы. Однако документ был включен в обзор, поскольку как сам по себе, так и ряд посвященных ему публикаций, предполагает использование периодических антибиотикограмм для сравнительной оценки изменения тенденций чувствительности и резистентности к АМР [26, 27]. При этом стоит отметить терминологическую разницу понятия «антибиотикограмма» в России и в рамках документа M39. В зарубежной практике, где широко применяется M39, антибиотикограмма (в версиях документа до актуальной M39-A5 – кумулятивная антибиотикограмма) – это периодический профиль доли патогенов учреждения, чувствительных к антибиотикам, за определенный период времени. В России антибиотикограммой (она же микробиологическое заключение) считается финальный результат идентификации возбудителей в культуральном образце и определения фенотипа их чувствительности к АМР [28], предоставленный лечащему врачу, как правило, на бумажном носителе.

Поскольку в руководстве GLASS неоднократно упоминается понятие AMR surveillance, что может быть адаптировано как надзор за АМР, но не приводится его определение, было принято решение с целью его поиска обратиться к сопряженному, гармонизированному с GLASS документу, а именно к практическому руководству «Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе CAESAR» [21].

Несложно заметить, что определение микробиологического мониторинга из Методических рекомендаций МР 3.1.0346-24 в ряду представленных определений значительно выделяется по содержанию, очерчивая предполагаемые им источники получения микробиологических данных в медицинской организации. Кроме того, данные методические рекомендации впервые вводят понятие планового (с определенной периодичностью в зависимости от вида материала и отделения) и внепла-

нового (по эпидемиологическим показаниям) микробиологического мониторинга, в то время как другими документами делается акцент на непрерывности процесса, подходящие события для которого необходимо отслеживать и включать в наблюдение ежедневно.

2. Какую цель преследует мониторинг АМР?

GLASS/WHO manuals set:

Мониторинг АМР преследует следующие цели:

- сбор данных для информационного сопровождения (обеспечения) стратегий контроля и предупреждения и оценки степени воздействия вмешательств;
- содействие развитию национальных систем мониторинга АМР и гармонизация глобальных стандартов;
- мониторинг глобальных трендов АМР среди бактерий – возбудителей основных инфекций у человека и предоставление информации для Примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств;
- оценка масштабов и бремени АМР в мире на основе отдельных параметров;
- обнаружение возникновения резистентности и ее межнационального распространения;
- предоставление информации для исследования и разработки новых инструментов для профилактики, диагностики и лечения инфекций человека, вызванных основными бактериальными патогенами.

CLSI M39-A4:

Цели формирования и репортирования периодических кумулятивных отчетов явно не обозначены документом, однако могут быть сформулированы частично из 8, 10, 16, 17 разделов данного документа:

- создание основного руководства для эмпирического назначения АМТ;
- развитие программ управления антимикробной терапией в медицинских организациях;
- предоставление своевременных данных в удобном и доступном виде медицинским работникам, осуществляющим назначение или контроль за АМП;
- отслеживание трендов возникновения АМР по годам;
- обеспечение информационной основы для формирования формуляров АМП.

ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance):

Основные цели мониторинга:

- описание и количественная оценка тенденций в развитии приобретенной АМР у наиболее важных видов бактерий для формирования основы разработки рекомендаций по эмпирической терапии, а также оценки и сравнения стратегий противодействия распространению АМР во вне- и внутрибольничных условиях;
- информирование тех органов и учреждений, которые способны определить наиболее эффективные вмешательства в общественное здравоохранение с целью сдерживания АМР и разработать конкретные управленческие решения в области общественного здравоохранения, направленные на улучшение медицинского ухода за пациентами;

- обнаружение новых механизмов АМР и разработка постоянно обновляемых систем для интерпретации результатов определения чувствительности к антибиотикам;

- выявление угрозы распространения особенно нежелательных механизмов АМР или клонов, например, метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицино-резистентные энтерококки (VRE), продуценты β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) в медицинских учреждениях, а также полирезистентных *Mycobacterium tuberculosis* или *Streptococcus pneumoniae* с высоким уровнем резистентности к пенициллину внебольнично;

- стандартизация и гармонизация подходов к определению чувствительности к АМП среди лабораторий, участвующих в программе мониторинга.

Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud:

Руководство не содержит в себе целей мониторинга. Вместо них будут перечислены обозначенные авторами задачи мониторинга АМР:

- выявление АМР;
- анализ АМР;
- прогнозирование изменений в показателях АМР;
- установление новых механизмов АМР;
- сравнение активности новых антибиотиков до и после их внедрения в клиническую практику;
- обучение медицинского сообщества, пациентов, заинтересованных лиц;
- разработка практических мер для снижения уровня АМР;
- оценка эффективности профилактических вмешательств по контролю АМР.

Также задачи локального мониторинга АМР (на уровне медицинской организации) авторы предлагают поделить на два направления:

- оптимизация антимикробной терапии;
- планирование, реализация и оценка мероприятий инфекционного контроля.

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»:

Целью проведения микробиологического мониторинга является получение информации, необходимой для разработки и внедрения более эффективных подходов к профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), сдерживанию УПП. Также результаты микробиологического мониторинга служат основой для разработки рациональной стратегии и тактики применения противомикробных препаратов и дезинфицирующих средств в каждой медицинской организации, а также организации и проведения санитарно-противоэпидемических мероприятий.

Резюме данных

Изучая накопленные данные о существующих системах мониторинга АМР, можно выделить много различных целей, преследуемых мероприятиями по организации мо-

ниторинга различного уровня [29]. Для систематизации эти цели могут быть разбиты на три большие группы, достижение которых направлено на [13]:

1. Клинические потребности (пациент-ориентированные) – влияние на протоколы лечения инфекций и доступ к эффективным и безопасным препаратам.

2. Принятие решений (популяционно-ориентированные) – оценка распространенности АМР, ее влияния на экономику и здоровье населения, информирование с целью формирования вмешательств, контроль их эффективности, оценка потребления АМП.

3. Инфекционный контроль (патоген-ориентированные) – понимание путей передачи и картирование распространения клонов высокого риска.

Когда вопрос касается мониторинга АМР на уровне медицинской организации – сбора и динамической оценки локальных эпидемиологических данных – справедливо говорить о том, что пациент-ориентированные цели мониторинга, вероятно, будут иметь, с точки зрения клинической практики, первостепенное значение, поскольку разработка локальных руководств по эАМТ является одним из компонентов современных программ управления антимикробной терапией [16, 30, 31]. Иными словами, выбор целей во многом определяет инструменты и методику их достижения.

3. Каковы критерии включения случая наблюдения (единицы наблюдения) в набор данных для осуществления мониторинга АМР? Существует ли методика отбора данных для осуществления мониторинга АМР?

GLASS/WHO manuals set:

Единицей (объектом) наблюдения является пациент, обратившийся за помощью в медицинскую организацию с признаками инфекционного заболевания. Руководство рекомендует придерживаться одного из трех подходов сбора данных для мониторинга:

- учитываются положительные диагностические культуры возбудителей, находящихся в перечне приоритетных для мониторинга возбудителей (см. ниже), протестированные рутинными лабораторными методами и выделенные от пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией – *Isolate-based approach of Routine AMR surveillance*, или *изолят-ориентированный мониторинг АМР* (адаптировано – прим. авт.).

- учитывается диагностический биоматериал, отобранный от всех пациентов с целью поиска ожидаемой инфекции и тестирования рутинными лабораторными методами, независимо от наличия бактериального роста – *Sample-based approach of Routine AMR surveillance*, или *образец-ориентированный мониторинг АМР* (адаптировано – прим. авт.).

- учитываются все пациенты, обратившиеся за медицинской помощью в медицинскую организацию (МО), удовлетворяющие критериям случая инфекции и от которых будет произведен отбор образцов для микробиологического тестирования, отвечающего высоким требованиям качества. Данный подход является проспективным и требует контроля и стандартизации – *AMR*

surveys, или *синдром-ориентированный (проспективный) мониторинг АМР* (адаптировано – прим. авт.).

Приоритетными для мониторинга синдромами (локусами) и возбудителями являются: кровоток (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Salmonella* spp.), желудочно-кишечный тракт (выделение *Salmonella* spp. и *Shigella* spp. из фекалий), половые пути (*Neisseria gonorrhoeae* в мазках из уретры и цервикального канала) и мочевыводящие пути (*E. coli*, *K. pneumoniae*).

CLSI M39-A4:

Единицей (объектом наблюдения) является окончательный верифицированный результат определения чувствительности возбудителя к АМП, выполненного для диагностического изолята. Диагностическим изолятом при этом считается возбудитель, имеющий непосредственное клиническое значение в возникновении инфекций у человека и выделенный из биологического образца, соответствующего локусу инфекции, которая подтверждена комплексом клинических, лабораторных и инструментальных синдромов.

Методика отбора заключается в анализе базы данных результатов определения чувствительности диагностических культур ко всем рутинно тестируемым АМП.

Возможные источники данных:

- автоматизированный или полуавтоматизированный прибор определения чувствительности;
- лабораторная информационная система (ЛИС);
- электронная медицинская карта медицинской организации (ЭМК);
- сторонняя система поддержки принятия клинических решений, используемая членами групп по профилактике инфекций и инфекционному контролю (ПИИК) или управления антимикробной терапией (antimicrobial stewardship – AMS).

Рекомендуемые для мониторинга возбудители (с оговоркой, что набрано достаточное число изолятов для анализа):

- грамотрицательные: *A. baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Serratia marcescens*, *Shigella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*.
- грамположительные: *S. aureus*, *Enterococcus* spp., коагулазонегативные стафилококки, *S. pneumoniae*, *Streptococci* group Viridans;
- анаэробные: *Bacteroides fragilis*, *B. fragilis* group, *Clostridium perfringens*.

ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance):

Основной единицей мониторинга являются бактериальные изоляты, выделенные для клинической диагностики (диагностические изоляты). Основным источником данных является лабораторная информационная система (ЛИС).

Перечень возбудителей, рекомендуемых к мониторингу в медицинских организациях: *E. coli*, *P. mirabilis*,

Salmonella enterica (включая Typhi, Paratyphi, Typhimurium, Enteritidis), *Shigella* spp., *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *K. aerogenes*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *H. influenzae*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *B. fragilis*, *Clostridioides difficile*, *M. tuberculosis* complex.

Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud:

Единицей (объектом наблюдения) является клинически значимый изолят (непосредственно вызвавший случай инфекции). Методика отбора объектов наблюдения схожа с методологией CLSI – формирование и анализ базы данных клинически значимых изолятов, выделенных от пациентов с инфекциями, и полных результатов определения их чувствительности к АМП.

База данных может быть сформирована на основе нескольких сценариев их потока:

- реализация рекомендуемого платформой формата отчета из МИС/ЛИС;
- реализация рекомендуемого платформой формата отчета из программного обеспечения WHONET, Микроб-2;
- модификация лабораторного журнала в формате Excel в соответствии с рекомендациями руководства и ручное его заполнение.

Важным вспомогательным инструментом для получения данных (клинических, в том числе), руководство называет направление на микробиологическое исследование (МИ) и предлагает его примерный модифицируемый шаблон, рекомендуемый к внедрению в медицинской организации.

Приоритетные для мониторинга микроорганизмы: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, – в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Также предложен механизм формирования списка на основании последних данных AMRmap (карты АМП РФ) с использованием списка возбудителей, чья встречаемость выше 2% отдельно во внебольничной и внутрибольничной популяции.

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»:

Единицей (объектом наблюдения) являются изоляты, полученные от: пациентов, имеющих факторы риска развития ИСМП; объектов внешней (больничной) среды; медицинских изделий и лекарственных форм после проведения стерилизации (контроль стерильности); рабочих растворов дезинфицирующих средств и кожных антисептиков. Для различных типов структурных подразделений предложены виды биоматериала, критерии и частота их взятия при плановом микробиоло-

гическом мониторинге, предложены критерии проведения внепланового микробиологического мониторинга, источники биоматериала для него и величина их охвата.

Свод данных рекомендовано накапливать и анализировать в виде заполняемой табличной формы или с помощью ЛИС.

Приоритетными возбудителями являются *Staphylococcus* spp., бактерии группы кишечной палочки, бактерии группы ESCAPE (оригинальный текст методических рекомендаций).

Резюме данных

В раннем издании ВОЗ «Стандарты мониторинга антимикробной резистентности» уделяется внимание значению клинических данных как источнику информации для проведения мониторинга АМП в совокупности с лабораторными данными (данные видовой идентификации, определение чувствительности к АМП, молекулярная диагностика), однако последние позиционированы как более объективная и полная информация, с точки зрения диагностики и выбора лечения при конкретных клинических синдромах [32].

Тем не менее принципиально можно выделить два подхода к сбору данных и организации мониторинга АМП [33, 34]:

- основанный на рутинной микробиологии (изолят-ориентированный, патоген-ориентированный, лабораторно-ориентированный);
- основанный на индивидуальных случаях инфекции (случай-ориентированный, пациент-ориентированный, синдром-ориентированный).

Большинство (до 80%) современных систем мониторинга АМП основаны на рутинных микробиологических данных и являются пассивными [34, 35]. При этом важно понимать, что качество и практическая польза такого мониторинга держится на предположении о том, что обнаруженный в диагностическом образце возбудитель косвенно подтверждает действительное наличие инфекции в протестированном локусе. Это значит, что также верно предположение, что для тестирования выбран оцененный квалифицированным специалистом пациент с истинным эпизодом инфекции, заподозренным или подтвержденным в соответствии с локальными диагностическими критериями, а материал собран и протестирован в соответствии с лучшей клинической и лабораторной практикой [25], и что полученный в итоге пул изолятов является репрезентативным в его характеристиках для популяции пациентов с инфекцией в данном конкретном анатомическом локусе.

В реальной медицинской практике культура микробиологического тестирования может быть отлична от представленной гипотезы и накладывает определенные ограничения на восприятие результатов изолят-ориентированного мониторинга. Авторы, изучавшие практику внутри различных сетей мониторинга АМП, указывают на недостаточное использование микробиологических методик перед назначением эАМТ, или их использование только у тяжелых пациентов, или у пациентов с неу-

дачами терапии, что может приводить к искажению профиля резистентности на уровне учреждения [36, 37]. Кроме того, подсчет распространенности АМП при мониторинге на основе лабораторных данных потенциально чреват искажением результатов [38], а недостаточное включение дополнительных клинических данных (метаданных), по мнению ряда авторов, делает изолят-ориентированный мониторинг слабым инструментом для локального эмпирического выбора [33, 39].

С точки зрения эмпирического лечения, наиболее объективными представляются подходы к мониторингу, основанные на индивидуальных случаях инфекции, позволяющие не только более точно определить популяцию пациентов с конкретным клиническим синдромом, но и собрать метаданные [40], зачастую не доступные при анализе только данных по изолятам [33, 34]. Однако подобный подход имеет свои ограничения, заключающиеся в большей затратности и в необходимости широкого обучения врачебного и среднего медицинского персонала [33].

4. Какие дополнительные параметры могут быть включены в набор данных для мониторинга?

GLASS/WHO manuals set описывает различные подходы к мониторингу АМП, что влияет на выбор данных: изолят-ориентированный, образец-ориентированный и синдром-ориентированный (проспективный) подходы. Набор данных в зависимости от выбранного подхода к мониторингу представлен в Таблице 1.

В дополнение к *Individual-level dataset* также требуется указать:

- на уровне страны – число населения в год репортирования;

- на уровне репортирующего учреждения – число пациентов, обратившихся за помощью в течение года с симптомами в исследуемом локусе; число амбулаторных консультаций в течение года; общее число госпитализаций в течение года; тип МО (амбулаторное/стационарное); уровень оказания медицинской помощи в МО; наилучшая оценка численности населения, обслуживаемого медицинским учреждением в отчетном году; число коек в МО в год репортирования; число реанимационных коек в год репортирования; общее число пациенто-дней в год репортирования; общее число гемокультур, взятых в течение года; общее число пациентов с подозрением на инфекцию кровотока, у которых были взяты гемокультуры в течение года; общее число положительных гемокультур, полученных лабораториями в течение года.

В CLSI M39-A4 данные для включения в мониторинг разделены на несколько подгрупп, а также по значимости делятся на группы «требуемое» и «желательное». В Таблице 2 представлены данные для мониторинга антибиотикорезистентности микроорганизмов согласно рекомендациям CLSI M39-A4.

Уточняется, что система должна иметь механизм дифференцирования проб по цели их взятия (диагностическая, скрининговая, эпидемиологическая и т.д.).

В рекомендациях ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance) данные также разделяются на подгруппы, при этом следует отметить, что достаточно подробно описаны показатели по

Таблица 1. Данные для мониторинга согласно предложенным подходам в GLASS/WHO manuals set

Изолят-ориентированный мониторинг АМП – <i>RIS dataset/RIS набор данных</i>	Образец-ориентированный мониторинг АМП – <i>SAMPLE dataset/набор данных по образцам</i>	Синдром-ориентированный (проспективный) мониторинг АМП – <i>Individual-level dataset/набор данных МО</i>
<ul style="list-style-type: none"> • страна • год сбора данных • вид материала • микроорганизм • пол • тип инфекции (вне- или внутрибольничная) • возрастная группа • протестированные АМП • число R изолятов • число I изолятов • число S изолятов • число изолятов без данных о результатах определения чувствительности к АМП • число изолятов с выполненным, но не интерпретированным тестированием чувствительности к АМП 	<ul style="list-style-type: none"> • страна • год сбора данных • вид материала • пол • тип инфекции (вне- или внутрибольничная) • возрастная группа • число пациентов, от которых отобраны образцы • число пациентов, у которых обнаружены патогены из списка наблюдения GLASS • число пациентов, у которых обнаружены патогены вне списка наблюдения GLASS • число пациентов с отрицательной культурой 	<ul style="list-style-type: none"> • год • страна • регион • идентификатор лаборатории • идентификатор учреждения • тип отделения МО • идентификатор пациента • пол • возраст • тип пациента (амбулаторный/госпитальный) • дата поступления • дата сбора образца • вид материала • ID изолята • микроорганизм • протестированные АМП • результаты тестирования (диаметры зон подавления роста, МПК, результат градиентного теста и их интерпретации) • окончательная интерпретация тестирования (R, I, S, и т. д.) • руководство по определению чувствительности (CLSI, EUCAST, и т. д.)

Таблица 2. Данные для включения в мониторинг антибиотикорезистентности согласно CLSI M39-A4

Подгруппа данных	Требуемое	Желательное
Данные пациента	<ul style="list-style-type: none"> - ID пациента - МО (для лабораторий, обслуживающих несколько МО) 	<ul style="list-style-type: none"> - Дата рождения (предпочтительно) или возраст - Пол - Тип МО, в которой находился пациент на момент получения биоматериала - Клиническое отделение - Дата поступления
Данные пробы (биоматериала)	<ul style="list-style-type: none"> - Номер пробы (или любой другой идентификатор уникальной пробы) - Вид биоматериала (моча, кровь, ликвор и т. д.) - Дата взятия пробы 	<ul style="list-style-type: none"> - Локус, из которого материал был получен (например, рана на правой ноге и т. д.)
Данные микроорганизма	<ul style="list-style-type: none"> - Данные идентификации: вид или род, если вид недоступен 	<ul style="list-style-type: none"> - Номер изолята, особенно если из одной пробы выделено больше, чем один микроорганизм - Механизм, позволяющий проводить сравнение результатов по микроорганизму по годам, несмотря на таксономические и иные изменения в течение наблюдения - Колонизация это или инфекция - Внебольничная или нозокомиальная инфекция
Данные чувствительности	<ul style="list-style-type: none"> - Количественные данные определения чувствительности (МПК, диаметры зон подавления роста) и/или их интерпретация, как она репортирована клиницистам. Если для интерпретации применены экспертные правила, они сохраняются - База данных результатов всех протестированных АМП, включая те, которые рутинно не сообщаются врачам - Какой метод (МПК, ДДМ) был использован для тестирования - Результаты дополнительных тестов 	<ul style="list-style-type: none"> - Индивидуальные поля данных для количественных значений тестирования и их интерпретации в медицинских записях пациента - Информация об используемой системе определения чувствительности (микроразведения в бульоне, разведения в агаре, коммерческие панели определения МПК и т. д.)

пациенту, информация по материалу, а также включены индикаторы и знаменатели. Подробная информация о данных для внесения в мониторинг антибиотикорезистентности согласно рекомендациям ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance) представлена в Таблице 3.

В практическом руководстве по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud в качестве цифрового приложения к руководству пользователь может получить готовый шаблон данных в формате Excel, предназначенный для дальнейшей программной обработки и модификации в соответствии с локальными потребностями. Шаблон подразумевает четыре группы данных. Подробная характеристика данных для включения в мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов согласно практическому руководству представлена в Таблице 4.

Кроме того, руководство подразумевает модификацию шаблона и дополнение полей в зависимости от локальных нужд с сохранением предложенной логики. Допускается произвольное наименование категорий данных, за исключением наименований АМП.

Для упрощения внесения метаданных в ЛИС руководство предлагает шаблон направления на микробиологическое исследование, в который клиницистом будет вноситься дополнительная клиническая информация.

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»:

Формально методические рекомендации не дают структурированного перечня данных, пригодных для накопления и систематического анализа. Если исходить из суждений о том, что предложенная примерная форма отчета и есть представление агрегированных данных, то ее заполнение требует информации о количестве пациентов в подразделении МО, видах биологического материала, взятого от них (дифференцированно по каждому подразделению), и количестве проб каждого из них, о количестве проб без роста, абсолютном числе микроорганизмов, выделенных из них (без уточнения видов), а также количестве изолятов каждого вида, отнесенного к приоритетным по эпидемиологическим показателям, из них (в зависимости от вида/рода) – доля VRE от всех *Enterococcus* spp., доля MRSA от *S. aureus*, абсолютное число и доля БЛРС от каждого вида, способного к продукции БЛРС, абсолютное число и доля карбапенемаз от каждого вида, способного к продукции карбапенемаз. Кроме того, что следует из пункта 8.6, для корректного анализа этих данных требуется отдельная оценка с помощью специальных формул показателей заболеваемости ИСМП, обследованности пациентов с ИСМП, показателей распространенности нозологических форм ИСМП,

Таблица 3. Данные для мониторинга антибиотикорезистентности согласно рекомендациям ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance)

Подгруппа данных	Категория данных	Особенности
Данные лаборатории	Уникальный идентификатор лаборатории/медицинской организации	-
Данные пациента	Уникальный идентификатор пациента	-
	Пол	-
	Дата рождения	-
	Домашний адрес	В частности, упоминается почтовый индекс
	Взаимоотношения пациента с системой здравоохранения	Амбулаторные, или из домов ухода, или из дневных стационаров, или из круглосуточных стационаров (в частности, находящиеся дольше 24 ч.)
	Клиническое отделение	-
	Дата госпитализации	-
	Дата получения пробы	-
	Тип инфекции	инфекция мочевыводящих путей, туберкулез, пневмококковая инфекция, другие локализации и типы инфекции
Данные материала	Цель взятия	Клиническая (диагностическая), скрининговая, лабораторный контроль, окружающая среда, – такие пробы должны учитываться отдельно
	Тип клинического материала	Материал со спорным клиническим значением (мазки из ран, отделяемое дренажей и т.д.) следует объединять в категорию «другое» с целью улучшения качества статистических данных
Индикаторы	Простые	Процент резистентности у данного вида, например, процент MRSA среди <i>S. aureus</i> в целом
	Сложные	Процент резистентности при данном типе инфекции, например процент резистентных к ципрофлоксацину <i>E. coli</i> , выделенных при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей
Знаменатели	- число коек - число госпитализаций - число проб - число дней госпитализаций	Знаменатели должны соответствовать цели мониторинга
Результаты идентификации и чувствительности	Идентификация изолята на уровне вида	Анализ на уровне рода или групп видов (например, коагулазонегативные стафилококки) сложен для интерпретации
	Количественные данные определения чувствительности (МПК, диаметры зон подавления роста)	Руководство рекомендует набор антибиотиков для каждого вида, максимально, характеризующий механизмы резистентности вида и позволяющий экстраполировать данные определения чувствительности на другие антибиотики. Такие перечни исследовательская группа приводит в руководстве.

Таблица 4. Данные для включения согласно Практическому руководству по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud

Подгруппа данных	Категория данных	Особенности
Данные изолята	Идентификатор изолята	-
	Дата взятия материала	-
	Вид микроорганизма	-
	Группа микроорганизма	-
Данные пациента	Географическая локализация	-
	Локализация инфекции	-
	Клинический материал	-
	Отделение	-
	Возраст пациента	-
Маркеры	Симптом заболевания	-
	БЛПС, MRSA, карбапенемазы	Каждый маркер вносится отдельным значением
Результаты чувствительности	МПК	При наличии данных для каждого антибиотика указываются все три значения
	Зона подавления роста	
	Категория чувствительности	

этиологической структуры ИСМП, доли ИСМП, вызванных возбудителями с приоритетными механизмами резистентности.

Резюме данных

Следует отметить, что анализа лабораторных данных идентификации и определения чувствительности недостаточно для того, чтобы предоставить полную информацию об оптимальном надежном эмпирическом выборе у пациента с бактериальной инфекцией [22]. Такой подход может затруднять интерпретацию данных об АМР из-за отсутствия информации о возможных различиях в структуре и особенностях заболеваемости среди пациентов из разных отделений и с разными клиническими синдромами [39]. Накапливаемые в ЛИС и репортируемые в виде стандартных отчетов микробиологические результаты обычно не имеют связанных с ними соответствующих эпидемиологических, клинических или иных данных. Таким образом, простые отчеты из ЛИС не предоставляют информацию об идентификации групп риска пациентов, типах инфекций, их источниках (нозокомиальные или внебольничные инфекции), неудачах лечения или реальном бремени ИСМП и устойчивостью к АМП. В связи с этим набор данных для анализа и формирования представлений о тенденциях АМР должен включать в себя ряд связанных с каждым лабораторным исследованием и его результатами параметров – метаданных [23]. Анализ связей между метаданными и результатами определения чувствительности необходим для оптимизации как эмпирического выбора, так и противоэпидемических мероприятий в конкретном стационаре.

Разные руководства по микробиологическому мониторингу предлагают разные минимальные наборы данных [41], что может затруднять стандартизацию процесса мониторинга и сравнение его результатов между собой. Так, крупное описательное исследование, выполненное в Иране, с помощью метода Дельфи выделило минимальный для проведения национального мониторинга АМР и поиска корреляций [41] набор из 80 показателей в 8 категориях, который был отобран экспертами из 153 параметров данных национальных систем с лучшей практикой мониторинга АМР.

В настоящее время определение минимального набора данных интересует многие национальные системы надзора за АМР с точки зрения автоматизации процесса сбора и анализа данных на уровне страны [42]. Поскольку локальный мониторинг является субъединицей мониторинга национального уровня, тот же вопрос имеет высокий уровень актуальности и для него. Другой не менее важной проблемой является способ привязки метаданных к лабораторному исследованию и максимально полное их внесение в набор данных, что может иметь препятствие в виде недостаточной интеграции МИС и ЛИС [22], а также требовать от оператора данных ручного ввода метаданных, накладывая, таким образом, ограничения на возможный объем метаданных и на достоверность полученных результатов.

5. Каков минимальный и рекомендуемый размер выборки случаев наблюдения для получения репрезентативных результатов мониторинга АМР?

GLASS/WHO manuals set:

Размер выборки не обсуждается, однако косвенно можно сослаться на Стандарты мониторинга АМР ВОЗ, выпущенные в 2002 г., где приводится табличный пример изменения значимости обнаружения доли нечувствительных изолятов в различного размера выборках (однако речь идет о наблюдениях от 100 и более).

CLSI M39-A4:

M39 рекомендует включать в отчет виды, по каждому из которых наберется не менее 30 изолятов. Если этого не происходит, то возможен следующий выход из ситуации:

- репортировать данные по виду, но с пометкой, что они собраны менее чем для 30 изолятов;
- укрупнить виды, по которым недостаточно изолятов, до рода;
- создавать отчеты за более длительные периоды (не 6 или 12, а 18 или 24 месяца).

ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance):

Минимальный размер выборки не уточняется. Приводится критика первого издания М-39, где было предложено использовать порог в 10 изолятов. В качестве успешного примера определения размера выборки руководство приводит Стандарты мониторинга АМР ВОЗ, выпущенные в 2002 г. В целом, в руководстве оговаривается, что данные, полученные на небольшом количестве изолятов, имеют ограниченную практическую или научную ценность. В связи с этим могут быть приняты следующие приемы:

- группировка видов в рода;
- объединение данных об АМР из разных клинических или экологических образцов;
- объединение данных нескольких периодов наблюдения или из нескольких учреждений в пределах одного географического района;
- удлинение срока наблюдения.

Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud:

Руководство не рекомендует конкретный минимальный размер выборки, однако на примере изменения 95%-го доверительного интервала (ДИ) демонстрирует, как точность оценки уровня резистентности растет по мере увеличения случаев наблюдения.

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»:

Проблема размера выборки методическими рекомендациями не поднимается.

Резюме данных

Понимание важности размера выборки не только в рамках мониторинга АМР, но и в целом в статистическом анализе имеет решающее значение для получения точных и надежных результатов. Как правило, подоб-

ные базовые понятия не требуют дополнительных разъяснений, однако, по данным исследований, не более 25% лабораторий, например, использующих М39 в качестве руководства по составлению антибиотикограммы (т.е. отчета на основе кумулятивных данных тестирования чувствительности к АМП за определенный промежуток времени), строят ее на основе более чем 30 изолятов каждого вида [43]. До 70% антибиотикограмм могут быть построены на данных даже менее чем 20 изолятов (наименьшее встреченное исследователями число изолятов – 2) [44]. Это может происходить как по причине относительно малого числа исследований (малое число коек в стационаре, низкая культура приверженности к назначению микробиологических исследований), так и при попытках составлять узконаправленные отчеты [44] (например, поиск этиологической структуры нозокомиальных пневмоний в конкретном отделении с небольшим количеством коек).

Моделирование частоты статистической ошибки показало, что максимальная ошибка для выборок 10 и 20 изолятов может достигать 49,9% и 37,8% соответственно. Даже для выборки в 30 изолятов размах ошибки находится в пределах от 4,74% до 30,71% [44]. Таким образом, при экстраполяции результатов моделирования на процесс мониторинга АМП можно сказать, что при недостаточной выборке изменения уровня АМП могут оказаться не более чем статистической погрешностью. В связи с этим авторы предлагают рассмотреть стратегию использования большего числа изолятов (50–100) или удлинения периода наблюдения до 2 лет, если не ожидается существенных изменений в уровне АМП [44].

6. Каким образом рекомендуется поступать с повторными изолятами (дублями) от одного пациента?

GLASS/WHO manuals set:

Повторные изоляты одного вида от одного пациента должны быть удалены. Если репортирование выполняется для GLASS, за период наблюдения (12 месяцев) только один результат включается для уникального пациента на каждый обследованный материал и выделенный микроорганизм, при этом сценарии работы с дублями имеют особенности. Так, выделенные разные виды бактерий из разных видов биоматериала от одного пациента или один вид, выделенный из разного материала от одного пациента – должны быть включены в репортирование. Однако если вторая ситуация возникает для крови и ликвора в один день для одного пациента, приоритет отдается ликвору. Также, если из одного локуса одного пациента выделен изолят одного вида, но одна проба по срокам является внебольничной, а вторая внутрибольничной, репортируются обе. При сборе данных об отрицательных культурах они также подвергаются дедуплицированию.

CLSI M39-A4:

Только первый изолят каждого вида от одного пациента должен быть включен в отчетность за исследуемый период, независимо от локуса, фенотипа чувствительности и иных характеристик.

ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance):

Для обеспечения чувствительности любого типа мониторинга каждое отдельное событие должно быть включено лишь единожды. Для мониторинга АМП таким событием является бактериальный изолят. Дедупликация может быть выполнена несколькими способами:

- по принципу порядка выделения (первый изолят каждого вида от одного пациента за исследуемый период);

- по принципу чувствительности (включается только первый изолят из последовательных от одного пациента со схожей чувствительностью, изолят с «новым» фенотипом чувствительности того же вида от того же пациента будет включен в репортирование);

- с применением других критериев: самый чувствительный изолят, самый резистентный изолят, первый изолят за 7/30/и т. д. дней.

При этом руководство рекомендует не удалять информацию о дублях из ЛИС ввиду возможной пользы от их анализа применительно к индивидуальным случаям формирования АМП.

Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud:

Практическое руководство проводит терминологическую границу между повторными изолятами и дублями. Дублями авторы называют записи с единым идентификационным номером изолята, являющиеся копией существующей записи. Тем не менее, как повторные изоляты, так и дубли рекомендованы к исключению из набора данных. Руководство не рекомендует включать более одного изолята из конкретного локуса инфекции и предлагает два подхода для исключения повторных изолятов:

Выбор и включение в анализ только первого изолята, выделенного от пациента (временной критерий).

Выбор и включение одной записи с интересующим фенотипом (например, включение в анализ изолята, для которого характерен максимальный уровень резистентности по интересующим препаратам).

Оптимальным подходом, согласно руководству, является включение первого полученного изолята.

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»: нет упоминания рекомендаций по тактике работы с повторными изолятами.

Резюме данных

Включение в анализ дублирующих изолятов, учитывая, что повторное взятие биоматериала, как правило, характерно для наиболее тяжелых пациентов, закономерно приведет к превалированию в результатах возбудителей с худшим профилем резистентности [38]. Бессистемное же исключение повторных изолятов может маскировать тенденции роста АМП у возбудителя инфекции конкретного пациента.

Три и более микробиологических исследований может приходиться на каждого 6 пациента при госпитализации от 2 недель до месяца, на каждого четвертого, находящегося в ЛПУ от месяца до двух, и несколько чаще, чем для каждого второго, при госпитализации больше двух месяцев [45]. При этом, в зависимости от локальной практики микробиологической диагностики, повторные исследования могут составлять от 20% до 44,9% от всех изолятов [46, 47]. Kim S. и соавт. продемонстрировали, что анализ всех изолятов без применения дедупликации завышает абсолютное число изолятов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* в 2 раза и в 3 раза – *A. baumannii*, а уровень их резистентности ко всем АМП, кроме колистина, на 8,3%, 7,9% и 14,5% соответственно [48].

Метод дедупликации, основанный на принципе «первый изолят/пациент», предлагаемый CLSI, был выбран с главной целью – помочь врачам в выборе эмпирической терапии. Тем не менее один пациент за время нахождения в ЛПУ может перенести больше одного эпизода инфекции в разных локусах, имея при этом различный ранг рисков, и учет каждого из них важен с точки зрения формирования локальных рекомендаций. С другой стороны, единого подхода к устранению повторных изолятов не разработано, однако существующие альтернативные подходы требуют качественного и вдумчивого сравнения между собой. Так, например, по собственным данным Kohlmann R. и соавт., в зависимости от обработки повторных изолятов, различия в уровнях резистентности могут достигать до 5 процентных пунктов для *S. aureus*, *E. coli* и *K. pneumoniae* и до 10 процентных пунктов для *P. aeruginosa* [47].

Методика отбора изолятов и ее вклад в конечную оценку совокупной устойчивости возбудителей может различаться даже в пределах одной системы здравоохранения. Так, существенная разница в уровне АМП может быть выявлена при сравнении подходов Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Национальной сети безопасности здравоохранения (NHSN) Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC). В случае последних повторные изоляты, культивированные из инвазивных источников (кровь или спинномозговая жидкость), имеют право на включение, если они были собраны более чем через 14 дней с момента последнего изолята этого вида у пациента. Для неинвазивных источников (моча или образец нижних дыхательных путей) – через 30 дней. В результате одна и та же выборка изолятов, обработанная по критериям CLSI и NHSN, во втором случае будет иметь более высокие уровни АМП [45].

Система надзора за внутрибольничными инфекциями Японии (JANIS) использует метод, который удаляет повторные изоляты одного и того же вида, выделенные от пациента в течение 30 дней, независимо от типа образца, но различает изоляты, которые показали изменение фенотипа устойчивости к противомикробным препаратам. При этом GLASS, куда JANIS ежегодно репортирует агрегированные национальные данные, рекомендует отбирать «один изолят на пациента» страти-

фицировано по типу образца и источнику инфекции. По результатам сравнения двух концептуально разных методик на одной популяции выявлены несущественные различия в оценке совокупной чувствительности, однако метод JANIS включает значительно меньше изолятов, чем GLASS, что потенциально – в рамках применения технологии для локального мониторинга, а не в национальных масштабах – может сказаться на репрезентативности данных [49].

Не до конца решенную проблематику с механизмом удаления повторных изолятов в некоторой степени можно считать аргументом в пользу синдром-ориентированного мониторинга, при котором в пул данных будут попадать только изоляты каждого вида, непосредственно вызвавшие каждый последовательный случай инфекции.

7. Могут ли скрининговые изоляты быть использованы для включения в мониторинг АМП?

GLASS/WHO manuals set:

Суть исследования состоит в анализе данных от пациентов с подтвержденной или ожидаемой инфекцией, что априори означает работу с клиническими изолятами. Таким образом, скрининговые изоляты и любые неклинические образцы не должны попадать в набор данных.

CLSI M39-A4:

M39 рекомендует включать в отчет только диагностические изоляты.

ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance):

Должно быть проведено различие между клиническими и скрининговыми образцами. Клинические (диагностические) образцы являются основным источником данных для мониторинга резистентности. Целесообразность использования скрининговых образцов зависит от целей исследования.

Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud:

Руководство считает, что с точки зрения оценки трендов АМП и последующего составления локальных протоколов по антимикробной терапии наибольшую ценность представляют клинически значимые изоляты. Особо подчеркивается, что анализ данных клинически значимых и колонизирующих изолятов должен вестись отдельно.

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»:

Рекомендации советуют включать в мониторинг скрининговые образцы и образцы от объектов окружающей среды. Клинические изоляты не являются объектом мониторинга.

Резюме данных

Проблема включения в мониторинг скрининговых и санитарных изолятов схожа с таковой для повторных изолятов. Рассмотренные выше документы, кроме

Методических рекомендаций МР 3.1.0346-24, не обращаются с целью проведения мониторинга к неклиническим образцам от пациента (скрининговые исследования), а также к неклиническим образцам, не имеющим отношения к локусам пациента (медицинский персонал, объекты окружающей среды). Недавний обзор продемонстрировал, что ни одна из функционирующих систем надзора за АМР у человека в мире не использует с этой целью неклинические образцы, несмотря, по мнению авторов, на потенциальное носительство резистентных микробов у человека без признаков заболевания [19]. Поскольку скрининговые культуры в первую очередь собираются с целью определения, является ли пациент носителем определенных резистентных патогенов (например, носительство MRSA), а не как часть клинической оценки заболевания пациента, обычно используются селективные методы для резистентных фенотипов. Таким образом, включение изолятов, полученных из скрининговых культур, может сильно повлиять на оценки в сторону более высоких показателей резистентности [47]. Кроме того, не изучена практика периодического (раз в несколько дней) исследования врачами колонизации нестерильных локусов пациента без признаков инфекции, что также может вносить серьезный вклад в вариабельность результатов мониторинга.

Исключение скрининговых культур микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью может давать один из наиболее выраженных эффектов вариабельности уровней резистентности в периодических отчетах. Так, исключение скрининговых культур *S. aureus* в исследовании Kohlmann R. и соавт. снизило уровень MRSA в некоторых случаях до одной трети [47].

Таким образом, если мониторинг АМР преследует цель сформировать локальные подходы эАМТ, должны учитываться изоляты, обладающие свойством вызывать инфекцию у человека – т. н. клинически значимые. В связи с этим система локального мониторинга АМР в обязательном порядке должна иметь возможность раздельного учета клинических и неклинических образцов.

8. Какие требования должны предъявляться к качеству, формату и валидации данных для включения в мониторинг АМР?

GLASS/WHO manuals set:

Руководство рекомендует производить отбор образцов, культивирование и видовую идентификацию в соответствии с надлежащей лабораторной практикой, описанной в руководствах ВОЗ. Определение чувствительности должно производиться диско-диффузионным методом по рекомендациям EUCAST или CLSI или методом определения МПК. Рекомендуется применять актуальные критерии определения чувствительности. Рекомендуется проведение оценки клинической значимости положительной культуры в образце, а также распознавание нетипичных или неожиданных результатов рутинной микробиологии. Все этапы лабораторных исследований должны проходить контроль качества и соответствовать руководствам ВОЗ, EUCAST или CLSI.

К включению в мониторинг подлежит стандартизованный набор зашифрованных анонимизированных данных, в обязательном порядке проверяемых на их качество, включая полноту, согласованность, достоверность, а также соответствие национальным стандартам определения чувствительности. Руководством предоставлены стандартизованные наименования категорий данных и входящих в них показателей для унификации формата набора данных.

CLSI M39-A4:

M39 рекомендует включать в отчет только окончательные верифицированные результаты микробиологического исследования с включением только рутинно тестируемых антибиотиков. Результаты определения чувствительности должны быть основаны на критериях CLSI. Особый акцент делается на программном функционале ЛИС, т. н. экспертных системах, которые способны обнаруживать и репортировать пользователю неожиданные результаты определения чувствительности. Кроме того, в финальный отчет должны входить данные по доле чувствительных изолятов только для корректных комбинаций организм-антибиотик (в т.ч. клинически корректных, даже если для комбинации существуют критерии определения чувствительности). Также следует верифицировать и проверять результаты комбинаций, для которых результат «резистентный» является редким или неопределенным.

Руководство подчеркивает необходимость заполнения полей данных последовательными недвусмысленными унифицированными значениями.

ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance):

Руководство рекомендует использование системы оповещения и наблюдения за редкими фенотипами резистентности (экспертные системы). В клинических микробиологических лабораториях эту практику следует рассматривать как желательную часть контроля качества (и надлежащей лабораторной практики). Количественные результаты определения чувствительности должны быть подвергнуты дополнительной оценке в соответствии с пороговыми значениями и контрольными точками. В руководстве также предложены (без визуальных примеров) варианты графического представления количественных и качественных данных определения чувствительности. При этом в целом внимания качеству и валидации данных уделяется очень мало.

Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud:

Руководством уделяется большой объем внимания качеству данных, начиная со стандартизации преаналитического этапа лабораторных процедур и непосредственно стандартизации применяемых микробиологических методик. Рекомендуется унифицированный подход к методикам определения чувствительности и интерпретации ее результатов с помощью единых критериев установления клинической категории чувствительности. Также руководство рекомендует системати-

чески оценивать клиническую значимость выделенных микроорганизмов. Вопросы валидации результатов и применения экспертных правил руководство напрямую не касается.

Руководство предоставляет четкие недвусмысленные требования по формату внесения основных данных в базу для проведения мониторинга АМП (таксономические наименования, даты, антибиотики, данные оценки чувствительности и т. д.).

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»:

Вопросы качества данных методическими рекомендациями не поднимаются.

Резюме данных

Надзор за устойчивостью к АМП может основываться на рутинных микробиологических данных только при наличии постоянного потока диагностических образцов, направляемых на лабораторное тестирование, и одно из основных требований к системе надзора за АМП – генерировать своевременные, сопоставимые, репрезентативные и качественные данные об изучаемых возбудителях от целевой популяции [35]. Качественно собранные и накапливаемые в течение длительного периода данные могут дать приближенную к достоверной оценку этиологической структуры возбудителей и их чувствительности к АМП в определенном локусе в конкретном учреждении или в масштабах страны, а также позволяют оценить их динамику, открывая таким образом возможность в т.ч. прогнозировать изменения структуры возбудителей и выделять факторы, их провоцирующие [50]. Отсутствие же стандартизации процесса и формата сбора данных негативным образом сказывается на качестве результатов анализа, получаемых при их обработке [38, 40]. При проведении микробиологических исследований может страдать качество методологии работы с образцами, единообразия применения критериев определения чувствительности (использование устаревших или разнородных критериев, в т.ч. внутри одного учреждения) [51], полнота набора тестируемых препаратов для вида организма (в т.ч. применение каскадного тестирования), полнота идентификации вида (оставление идентификации на уровне рода), тестирование препаратов, для которых отсутствуют критерии чувствительности [22, 38].

Другую проблему в отношении качества микробиологических данных представляет собой тестирование АМП, к которым возбудитель природно устойчив, а также отсутствие адекватной реакции на получение изолятов с редким или невозможным фенотипом чувствительности [51]. В отношении подобных явлений еще в начале 2000-х гг. ESCMID и было предложено использование т. н. экспертных систем, суть и примеры которых, к сожалению, в руководстве раскрыты не были [22]. CLSI видит экспертные системы неотъемлемой частью ЛИС, наделяя их тем же функционалом, что и ESCMID. Современным приближенным примером в российской микробиологической практике можно назвать

онлайн-платформу AMRexpert, предназначенную для интерпретации результатов определения чувствительности, верификации и валидации микробиологических заключений, которая в т. ч. на основе библиотеки правил способна определять и сигнализировать о природной резистентности и о редком фенотипе чувствительности [52]. Однако для широкого потокового применения платформы существует ряд серьезных ограничений, включая невозможность интеграции функционала платформы с ЛИС и МИС.

Немаловажное значение имеет сбор данных в унифицированном формате в пределах одного учреждения/одной лаборатории. Отсутствие стандартизации в названии клинических отделений, биоматериала, формата написания числовых значений и дат, допустимых сокращений, таксономических наименований, названий АМП и др. ведет к некорректной обработке полученных данных, искажению результатов мониторинга, проблемам в сравнении данных разных периодов и в приемственности ведения мониторинга [40]. Системный подход к данным крайне важен для корректного и полного их анализа. Важным преимуществом для снижения числа ошибок в процессе сбора данных является наличие четких недвусмысленных алгоритмов, учитывающих особенности конкретного учреждения [40].

9. Как часто отчеты о результатах мониторинга АМП должны публиковаться и доводиться до сведения заинтересованных лиц?

GLASS/WHO manuals set: GLASS рекомендует для формирования отчета выбрать период наблюдения в 1 год.

CLSI M39-A4: руководство рекомендует ежегодную отчетность. Исключение в сторону увеличения срока наблюдения может быть сделано для организмов с числом изолятов менее 30 в течение года наблюдения. Более частое репортирование возможно при достаточно большом числе изолятов, или при введении в тестирование нового АМП, или если ожидается получить клинически важные изменения.

ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance):

Если данные собираются в качестве руководства для эмпирической терапии, то их анализ должен производиться, по крайней мере, ежегодно. Более частый анализ возможен при большом числе образцов и при исключении искажений сезонными колебаниями заболеваемости.

Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud: руководство предлагает пользователю определить оптимальную частоту составления отчетов самостоятельно.

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»: рекомендуется составление ежемесячных, квартальных и годовых отчетов.

Резюме данных

Большинство руководств считает оптимальной стандартной периодичностью создания отчетов – 1 раз в год. Влияние частоты предоставления отчетов о результатах микробиологического мониторинга на их качество, а также непосредственно на врачебную практику и эффективность терапии инфекций в литературе подробно и достоверно не изучалось. Учитывая проблематику надежности анализа, выполненного на малых выборках, о чем подробно говорилось в вопросе №5, справедливо было бы согласиться с позицией CLSI и ESCMID о целесообразности более частого репортирования только при наличии достаточного числа наблюдений (некоторым учреждениям, напротив, ввиду небольшого потока МИ стоило бы обратиться к более редкой периодичности отчетов). Однако при репортировании чаще 1 раза в год также следует брать в расчет сезонную изменчивость структуры возбудителей, если таковая характерна для отдельно взятой медицинской организации. Поскольку это может в последующем опосредованно исказить подходы к ЗАМТ, сместив акценты на ситуационно преобладающих возбудителей и искусственно занизив роль других, в общей массе не менее важных, на период работы протокола, созданного на данных периода «всплеска», но применяемого в период сезонного спада роли организма(ов). Создание отчета ранее, чем через год, вероятно, будет обосновано в случае введения в тестирование новых препаратов, расширения клинической практики за счет принципиально новых или ранее редко встречаемых клинических синдромов, а также при оправданном подозрении на принципиальное изменение структуры возбудителей, что в короткие сроки относительно надежно только при непрерывном интерактивном наблюдении за изменением данных в режиме реального времени и/или при наличии системы оповещения об инцидентах.

10. В какой форме рекомендуется предоставлять отчет о результатах мониторинга АМР?

GLASS/WHO manuals set:

Формально руководство GLASS-AMR manual не является рекомендациями по проведению микробиологического мониторинга на локальном уровне. Руководство не отрицает его необходимость как промежуточный этап на пути к глобальному репортированию, однако не предлагает вариантов того, как должен выглядеть локальный отчет об АМР. Технически за форму отчета может быть принят рекомендуемый унифицированный набор данных, предназначенный для направления в национальный референсный центр (см. п. 4 настоящей публикации). Однако такой набор данных, как и любой другой, для адекватного представления на локальном уровне требует предварительного анализа.

На глобальном уровне GLASS видит необходимость в графическом отображении следующих показателей с приведением формул расчета:

- доля устойчивых инфекций среди всех пациентов с микробиологически подтвержденной инфекцией для каждой комбинации образец-патоген-антибиотик;

- частота инфекций в целом и антибиотикорезистентных инфекций в частности (для каждого вида образца, происхождения инфекции и вида патогена);

- частота инфекций, вызванных возбудителем, резистентным к определенному антибиотику.

CLSI M39-A4: отчет (антибиотикограмма) должен представлять собой табличную форму, где каждая строка это вид микроорганизма, столбец – протестированный антимикробный препарат. На их пересечении находится число, соответствующее относительной доле (в процентах) чувствительных к конкретному АМП изолятов. Отчет также содержит информацию о периоде наблюдения, лаборатории или медицинской организации, числе изолятов каждого вида, методологии работы с данными. Раздельно должны быть представлены таблицы по клинически значимым грамположительным и грамотрицательным бактериям. В ячейках, соответствующих каждой комбинации микроорганизм – антибиотик, указывается процент чувствительных изолятов. В случае природной резистентности в ячейку вносится буква «R»; для комбинаций, которые не тестировались или для которых известна клиническая неэффективность, в ячейку вносится прочерк. Допустимо при клинической целесообразности отдельно выделять в общем отчете изоляты из конкретного локуса (например, моча).

При клинической целесообразности может выполняться и предоставляться дополнительный селективный анализ: по клиническим отделениям, по типу инфекции или биоматериала, по фенотипу резистентности и т. д.

В качестве формы предоставления отчета для ознакомления и практического его применения конечным пользователем предлагается создавать и использовать компактные складные карточки с читаемым малым шрифтом, которые помещаются в кармане халата. Также в качестве приемлемой практики описан вариант с размещением ламинированного листа с антибиотикограммой в начале новой истории болезни. При этом объем информации, представленной на карте или в кумулятивном отчете (антибиотикограмме), должен быть ограничен по сравнению с информацией, представленной иным исчерпывающим общедоступным способом (например, на веб-сайте или в другом цифровом хранилище информации). Авторы руководства считают, что представление отчета на веб-сайте учреждения (в графическом виде или в виде файла для скачивания) также может удовлетворить потребности некоторых врачей, и в целом важно предоставлять отчеты в различных форматах с учетом предпочтений и удобства специалистов.

ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance):

Руководство рекомендует распространение удобных, понятных для пользователей печатных отчетов. Онлайн распространение приветствуется, но считается, скорее, дополнительной опцией. Может оказаться полезной стратификация или форма отдельного отчета на основе однородной подвыборки (по отделениям, по материалу, по особым группам пациентов). Сам отчет должен содержать непосредственно графическую инфор-

мацию, дату и периодичность формирования отчета, для стратифицированных отчетов – характеристику параметров, по которым произведена стратификация. Также рекомендуется включать такую дополнительную информацию как: метод и критерии определения чувствительности, указание типов включенных культур (диагностические, скрининговые, надзорные) и образцов (ликвор, кровь, моча и т. д.), уровень идентификации (до вида/рода/подвида и т. д.), в случае группировки видов – критерии группировки. При формировании отчета должны использоваться как полуколичественные, так и количественные данные. При этом должна проводиться оценка однородности применения критериев интерпретации количественных данных. Данные могут быть представлены в виде таблицы (по аналогии с М39) или в виде графических форм. Предпочтение следует отдавать столбчатым диаграммам и трехмерным графикам. Для распределения количественных данных рекомендуется использовать диаграмму рассеивания. Также в отчет рекомендуется включать сравнение данных из разных источников (например, отделений) в виде круговых или столбчатых диаграмм.

Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud:

Рекомендуемой формы отчетности не предоставляется – она остается на усмотрение пользователя. Однако поскольку руководство посвящено вопросам взаимодействия с конкретной веб-платформой для проведения микробиологического мониторинга, которая предназначена не только для накопления, но также для статистической обработки, анализа и графического отображения загруженных данных, целый блок разделов посвящен ее возможностям в этой области. Пользователь имеет возможность создания для включения в отчет широкого перечня готовых графических форм. Загрузив на платформу корректно заполненный набор данных требуемого формата, пользователь может получить диаграммы со структурой определенных характеристик на основе внесенных метаданных (локализация инфекции, материал и др.) в виде круговой диаграммы для отражения простой структуры (например, нозологической) или столбчатой для оценки тенденций (например, для сравнения структуры по годам). В виде таблицы или гистограммы можно получить данные об этиологической структуре: топ 10 видов или укрупненных групп в гистограмме, или таблице со всеми встречающимися видами с убыванием доли в структуре возбудителей. В виде гистограммы или таблицы также может быть получена информация о чувствительности к протестированным АМП у конкретного возбудителя, или у укрупненной группы возбудителей. Формирование сводной таблицы, аналогичной М39 и отражающей уровень чувствительности всех выделенных микроорганизмов к протестированным антибиотикам, как отчет среди инструментов платформы недоступно.

В разделе углубленного анализа данных пользователю предложен алгоритм формирования диаграмм,

отражающих распределение количественных данных определения чувствительности, долю выбранной группы микроорганизмов с различной категорией чувствительности к выбранному АМП в зависимости от установленного параметра (например, в зависимости от локализации инфекции), ассоциированную и множественную устойчивость (что может быть полезно при выборе комбинаций АМП), распределение маркеров резистентности и время их первичного обнаружения. В любой момент пользователь имеет возможность вручную исправить или актуализировать загруженный им набор данных.

Полностью на проект или на отдельный график (группу графиков) может быть сформирована ссылка для распространения среди заинтересованных лиц.

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»:

Отчет предлагается представлять в виде табличной формы, формат которой находится в приложении к рекомендациям. Для отчета оценке подлежат абсолютное число проб, включая отрицательные, абсолютное число рекомендуемых к мониторингу видов и укрупненных групп микроорганизмов, абсолютное число и доля в процентах ванкомицинорезистентных энтерококков, метициллинорезистентных стафилококков, бактерий-продуцентов БЛРС и карбапенемаз. В пределах одной таблицы должна быть приведена сложная стратификация по клиническим отделениям и видам биоматериала. Для акушерства и неонатологии рекомендуется формирование отдельного отчета. Алгоритм оценки параметров отчета включает в себя ряд приведенных в рекомендациях формул, оценивающих долю лабораторно обследованных и подтвержденных случаев ИСМП, этиологическую структуру ИСМП, долю резистентных штаммов микроорганизмов, коэффициент видового разнообразия (разнообразия генотипов, резистентных типов и т. д.). Результаты молекулярно-генетических методик в форме отчета не учитываются. Отчет не подлежит распространению в медицинской организации – он предназначен для внимания узкого круга лиц, определяющих политику инфекционной безопасности в медицинской организации в ежемесячном режиме.

Резюме данных

Форма предоставления данных об устойчивости возбудителей к АМП, в которой эти данные попадают в руки заинтересованных специалистов, существенно влияет на полноту их информирования для принятия решений и реализации мер по борьбе с АМП. Стандартизированная, всеобъемлющая и легкодоступная структура отчетности имеет решающее значение для точной оценки бремени АМП, мониторинга ее тенденций и разработки эффективных вмешательств. Структура и содержание отчета результатов микробиологического мониторинга должны учитывать то, кто и с какой целью будет этот отчет использовать: разработка эпидемиологических мер, комплекса административных мер, изменение лечебных подходов и т.д. Для влияния на эмпирический выбор те-

рапии инфекций лицу, ответственному в МО за политику применения АМП, требуется определенный набор параметров, являющихся продуктом анализа первичных данных об АМП и инструментом оценки рисков конкретного пациента сквозь призму совокупной ретроспективной клинической и демографической информации, логически связанной с результатом определения чувствительности каждого конкретного возбудителя. Таким образом, конечный пользователь отчета должен видеть не только структуру видов, выделяемых и идентифицируемых из всех биологических образцов в МО, но и их статистическую взаимосвязь с различными параметрами, значимыми для принятия решений: структура возбудителей в локусе/клиническом отделении, доля чувствительных изолятов, распространенность рутинно определяемых механизмов резистентности и др. Отображение этой информации в виде таблиц и диаграмм делает отчет компактным и визуально понятным.

Другое ключевое свойство формы отчета – его доступность. Под доступностью, в данном случае, подразумевается как носитель, на котором отображена форма отчета, предназначенная для практического применения, так и путь, по которому она попадает к конечному пользователю. Часть проанализированных руководств не рассматривают онлайн-распространение отчетов в качестве основного пути. Скорее, наоборот, отдают предпочтение аналоговым руководствам, не исключая при этом существование цифровых. В то же время, учитывая вполне успешные попытки интеграции цифровой антибиотикограммы (кумулятивного отчета) в электронные истории болезни за рубежом [53], становится очевидной тенденция к стремлению избавиться от бумажных версий, но при этом продолжить иметь под рукой руководство по лечению инфекций там, где оно действительно необходимо – у постели пациента.

В России существуют примеры инструментов для цифрового распространения данных на базе веб-платформ: AMRcloud – непосредственно предназначенная в т. ч. для обмена данными при помощи ссылок с настраиваемыми параметрами доступа к данным [54] и AMRnote – платформа для создания и обмена протоколами терапии, которые могут (вплоть до конкретной схемы) сопровождаться вложениями, в т. ч. графической информации в виде файлов различного формата [55]. Таким образом, пользователь получает не только визуализацию данных АМП, но и локальные рекомендации по терапии на ее основе, а доступ к ссылкам может быть получен с помощью смартфона. Данные также могут быть сформированы в документ, подготовленный для печати.

В целом вопрос удобства и пользы того или иного формата предоставления данных является предметом дискуссии и во многом зависит от личных предпочтений конкретного пользователя.

11. Какие инструменты для накопления данных мониторинга АМП, их анализа и создания отчетов доступны на данный момент?

GLASS/WHO manuals set:

Рекомендуется применение разработанного ВОЗ программного обеспечения (ПО) WHONET и предназначенного для первичного накопления и последующего анализа микробиологических и эпидемиологических данных. К ПО прилагается программа-конвертер BACLINK, которая преобразует существующую базу данных в формат WHONET.

CLSI M39-A4:

Поскольку основным источником данных для антибиотикограммы является либо ЛИС, либо ЭМК, они нередко имеют в своем функционале инструменты для составления и анализа антибиотикограммы в соответствии с требованиями М39. К сторонним инструментам могут быть отнесены Microsoft Excel, Microsoft Access, WHONET или иное специализированное программное обеспечение для статистического анализа и подготовки антибиотикограммы [20].

ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance):

Руководство упоминает некие системы управления данными, которые могут быть интегрированы в автоматические и полуавтоматические системы тестирования чувствительности к антибиотикам, в том числе с возможностью их интеграции с ЛИС. Также ведется речь о т. н. «экспертном программном обеспечении», которое изучает и валидирует профиль чувствительности к АМП или фенотип отдельного изолята, использует определенные правила или алгоритмы (заранее запрограммированные или определенные пользователем) для маркировки маловероятных моделей резистентности. Кроме того, отмечается, что такое ПО может предсказывать перекрестную резистентность к другим антимикробным препаратам и может облегчить добавление сносок или комментариев к отчету пациента относительно модели резистентности. Примеры подобных систем не приводятся.

Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud: онлайн платформа для анализа и обмена данными антибиотикорезистентности AMRcloud, функционал которой затронут в предыдущем вопросе. Однако ключевые принципы руководства потенциально могут быть имплементированы в другое ПО, направленное на накопление и анализ данных, в т. ч. интегрируемое с ЛИС и МИС.

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»: конкретные рекомендации отсутствуют – упоминается лишь возможность использования функционала ЛИС для накопления необходимых данных и формирования отчета без конкретизации.

Резюме данных

В целом существует большое количество ПО, позволяющего анализировать данные определения чувствительности микроорганизмов к АМП, начиная от программ статистического анализа общего назначения (MS Excel, MS Access) и заканчивая специализирован-

ным ПО, таким как: AMRcloud, WHONET, EpiCenter, MedMined, Vigilanz, TheraDoc, Pharmacy OneSource и другие. Доступны также публикации о самостоятельной разработке в МО локального некоммерческого ПО с открытым исходным кодом в виде пакета (модуля) для языка программирования «R» [12, 56]. Помимо стороннего аналитического ПО для мониторинга, некоторые системы электронных медицинских карт за рубежом, имеют функцию, которая способна создавать кумулятивную антибиотикограмму [54, 57, 58]. Пользуясь этим, отдельные МО стремятся к разработке электронной автоматической антибиотикограммы, интегрированной с ЭМК, что говорит о потребности специалистов не только в автоматизации процесса составления отчетности, но и в ее доступности непосредственно на рабочем месте в момент решения клинической задачи [53]. Однако складывается впечатление, что большая часть существующего ПО разработана и направлена, в первую очередь, на составление антибиотикограммы на основе требований МЗ9, в то время как этот подход не идеален и может иметь свои ограничения в России. Кроме того, большое значение по-прежнему имеет возможность бесшовной интеграции подобного ПО с МИС и ЛИС с созданием закрытого единого цифрового контура с целью минимизации ручного труда при переносе данных, а также, с точки зрения безопасности данных пациента – возможность работы с локализованной версией, не требующей доступа в Интернет или использующей защищенные каналы связи. В любом случае, подробная сравнительная характеристика ПО не входит в задачи настоящего обзора, однако ряд вышеуказанных моментов должен быть учтен при выборе цифровых инструментов для работы с данными, как с точки зрения ее эффективности, так и с точки зрения защиты самих данных.

12. Какие практические рекомендации по применению полученных результатов мониторинга при формировании подходов к применению АМП могут быть предложены руководством на локальном уровне?

GLASS/WHO manuals set:

Руководство не приводит рекомендаций по использованию данных мониторинга с целью формирования локальных подходов к АМТ.

CLSI's M39-A4:

Данные отчета (кумулятивной антибиотикограммы) рекомендуется использовать только для формирования локальных рекомендаций по эАМТ, когда не известен возбудитель или когда он известен, однако данные по чувствительности пока недоступны, а также для составления формуляров АМП конкретной МО. При этом в первых 4 редакциях руководства не существовало рекомендаций по порогу доли чувствительных изолятов для включения АМП в протокол эмпирической АМТ. Согласно недавней обзорной публикации, пороги были добавлены в версии МЗ9-А5 [20], которая доступна только на коммерческой основе. При этом для лечения жизнеугрожающих инфекций рекомендуется выбирать АМП, к кото-

рым чувствительны 90–95% изолятов, а при отсутствии значительных рисков летальности – 80–85%. При отсутствии в кумулятивной антибиотикограмме для данного организма АМП с эффективностью более 80%, выбирается препарат с наилучшей эффективностью или комбинированная терапия. С точки зрения более «таргетного» эмпирического назначения в конкретных клинических ситуациях, рекомендуется составление и использование расширенных антибиотикограмм, стратифицированных по отделениям, материалу, отдельным группам пациентов (ИВЛ, фебрильная нейтропения и т.д.).

ESCMID (European recommendations for antimicrobial resistance surveillance):

Для формирования подходов к эАМТ рекомендуется учитывать распространенность АМП для конкретных клинических ситуаций при наиболее распространенных инфекциях не только у конкретного вида бактерий, но у всех видов, имеющих клиническое значение для того или иного клинического синдрома. Также необходимо учитывать параметры, являющиеся факторами риска АМП (возраст, предыдущие госпитализации и АМТ и т.д.). Конкретных последовательных алгоритмов руководство не приводит.

Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud:

Результаты анализа данных посредством платформы могут быть использованы при создании рекомендаций, протоколов и формуляров. Информация, полученная таким путем может быть применена для решения следующих задач:

Разработка общих подходов к АМТ.

Создание дифференцированных схем терапии.

Разработка схем терапии проблемных возбудителей.

Для этого руководство рекомендует собрать данные по единому стандарту за период не менее, чем 1 год, на основе которых могут быть подсчитаны показатели, определяющие локальные терапевтические подходы:

- наиболее распространенные возбудители в отделении/МО;
- спектр активности в отношении выбранного возбудителя или группы возбудителей;
- активность АМП в отношении определенного возбудителя с учетом различных стратификаций;
- анализ множественной и ассоциированной устойчивости;
- распространенность механизмов устойчивости возбудителя в зависимости от различных факторов риска;

Графическое отображение перечисленных параметров рекомендуется к внесению в локальный протокол для наглядного подкрепления рекомендуемых схем. Однако методология составления протокола и алгоритм выбора АМП в той или иной ситуации отсутствуют.

Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях»:

В документе утверждается, что одной из задач микробиологического мониторинга является предоставле-

ние данных для формирования подходов к АМТ, однако конкретных последовательных рекомендаций, направленных на это, не дается. Кроме того, для проведения мониторинга АМР, согласно данному документу, в пул данных не включаются изоляты от пациентов с инфекциями, что представляет существенное отличие от всех доступных рекомендаций по сбору данных с целью формирования локального эмпирического выбора.

Резюме данных

Изученные руководства (кроме GLASS – исходно оно преследует иные цели) предлагают пользователю направить результаты сформированных по их рекомендациям отчетов на составление и коррекцию протоколов эАМТ. Однако ни одна из находящихся в свободном доступе версий не дает четкой методологии составления локального протокола эАМТ. А главное – не дает алгоритм выбора препаратов для включения в протокол. Существующая в России Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) без ссылки на источник данных рекомендует для включения в схемы терапии выбирать АМП, уровень чувствительности к которым составляет $\geq 80\%$ среди 5 наиболее частых возбудителей инфекции конкретной локализации [16]. С точки зрения надежности эмпирического выбора важно понимать происхождение этого порогового значения. Однако опубликованные данные о пороговом значении доли чувствительных изолятов для антимикробного препарата, который считается приемлемым для выбора для эмпирической терапии, сильно ограничены, не носят системного характера и относятся в основном к внебольничным инфекциям [20, 59].

Так, в документах ВОЗ порог в 90% изолятов *S. pneumoniae*, чувствительных к бензилпенициллину, дает возможность эмпирически применять цефотаксим и цефтриаксон для лечения менингита [60]. IDSA не рекомендует эмпирическое применение антибиотика, к которому резистентны 10–20% изолятов в популяции, а для хинолонов этот порог строго выше 10% [61]. Теми же рекомендациями исключено эмпирическое применение антисинегнойных цефалоспоринов 3–4 поколения при уровне резистентности *P. aeruginosa* к цефтазидиму 20% и более. Для включения в эмпирические схемы лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) препаратов в отношении MRSA, доля резистентных к метициллину изолятов должна составлять более 10–20%, по решению IDSA и Американского Торакального Сообщества [62], а при резистентности *P. aeruginosa* к любому препарату для монотерапии более 10%, пациенту с ВАП следует назначить два антисинегнойных препарата сразу. Чтобы клиницист имел основания сделать эмпирический выбор в пользу фторхинолонов, по мнению всё того же IDSA [63], резистентность к триметоприму должна превысить 10–20% среди уропатогенов в популяции. В 2010 г. рекомендации обновлены в содружестве с ESCMID, порог установлен на уровне 20%, которые объяснены как экспертное мнение, полученное в результате клинических исследований, исследований *in vitro* и математического моделирования [64].

Симуляционное моделирование также продемонстрировало, что 25% порог резистентности *S. pneumoniae* к макролидам исключает их эмпирическое применение у пациентов с внебольничной пневмонией [65].

Изучение существующих публикаций демонстрирует, что для различных сочетаний антибиотик/синдром/организм порог резистентности может составлять от 4,3% до 35%. При этом, как видно из данных выше, в пределах одних рекомендаций размах порога может составлять существенные 10%. Парадоксально, но как критерий выбора порога в исследованиях стоимость терапии превалировала над ее эффективностью и тяжестью заболевания, уступая только, что логично, критерию охвата возбудителей, который использовался для определения порога эмпирического выбора далеко не во всех случаях [59]. В то же время тяжесть заболевания является важным критерием для определения пороговых значений: чем больше тяжесть, тем ниже должно быть пороговое значение, поскольку при тяжелом заболевании последствия неудачного лечения значительнее. На основании ограниченной опубликованной информации антимикробные препараты с долей чувствительных изолятов не менее 90–95% следует эмпирически выбирать для лечения инфекций, при которых высок риск смертности (например, менингит, сепсис, пациенты в отделении интенсивной терапии). Для пациентов с инфекциями, при которых нет значительной обеспокоенности по поводу смертности в течение ближайших 24–48 ч. (например, неосложненные инфекции мочевыводящих путей, нетяжелые внебольничные инфекции), могут быть подходящими антимикробные препараты с более низким порогом – 80–85% [20]. В небольших исследованиях ожидания врачей в целом совпадают с математическими моделями: для эмпирического выбора терапии пациента, находящегося в стационаре, они ожидают порог чувствительности 90–95%, а для находящегося в ОРИТ – 95% [66, 67]. Тяжесть пациента называлась решающим фактором широты эмпирического [67, 68]. Что касается ситуаций, когда для ожидаемого возбудителя нет АМП в пределах рекомендованного порога, то для них четких рекомендаций нет, как и для выбора комбинированной терапии [20].

Другой открытый вопрос для формирования схем эмпирического выбора – каким должен быть рейтинг возбудителя или конкретного его фенотипа (например, карбапенморезистентный *A. baumannii*) в этиологической структуре, чтобы считаться значимым при определении эмпирического лечения. Например, как это было сказано выше, рекомендуемая доля MRSA 10–20% в структуре возбудителей ВАП является порогом для включения в эмпирические схемы АМП, эффективных в отношении данного фенотипа. Может ли данный принцип быть экстраполирован на другие фенотипы или на других возбудителей – остается вопросом дискуссий. Два пациента с одним синдромом в одном отделении могут иметь разные этиологические риски. В связи с этим, помимо статистических критериев (рейтинг возбудителей, доля

резистентных изолятов), безусловно, на эмпирический выбор должны влиять персональные факторы риска со стороны пациента [69, 70]. Можно полагать, что вес таких рисков может быть изучен путем соотнесения эпидемиологической и клинической информации в популяции пациентов.

Заключение

В рамках настоящего обзора были представлены подробные характеристики документов, отражающих различные подходы к проведению мониторинга АМР. Сопоставление изданий не носило характера критического обзора и не преследовало целью определения «правильных» и «неправильных» тактик отбора и анализа данных. Одной из целей сравнения являлось выделение тех элементов и их вариаций, которые потенциально могут оказывать значимое влияние на качество и достоверность результатов локального мониторинга АМР, предполагаемых к использованию для модификации лечебных подходов в конкретной МО. Именно поэтому ответственным лицам так важно четко ответить себе на вопрос о том, для каких целей в МО принимается решение о внедрении микробиологического мониторинга. Если последний преследует клиническую цель, а модель взаимодействия специалистов с системой и результатами мониторинга включает в себя влияние на тактику лекарственной терапии пациентов с инфекциями (а значит – на клинические исходы и продолжительность жизни), то такой мониторинг должен быть максимально лишен структурных проблем и получения на выходе неоднозначных и двусмысленных результатов. Мониторинг должен быть непрерывным, репрезентативным относительно структуры клинических синдромов и встречающихся в МО групп пациентов, стандартизованным и воспроизводимым.

Рутинные микробиологические данные по-прежнему остаются лучшей основой для мониторинга АМР. Тем не менее, существует критика подходов, отталкивающихся в практике отбора наблюдений не от пациентов или случаев инфекции, а от изолятов. По мнению критикующих авторских коллективов, именно клинически-ориентированный подход позволяет связать профили АМР с портретом пациента из группы риска, обеспечивает более эффективные и надежные данные для разработки рекомендаций по лечению, выявляет группы пациентов высокого риска АМР, обеспечивает надежный поток данных для анализа эффективности вмешательств и изучает связь фенотипов и бремени АМР [39]. В то время как изолят-ориентированный подход не лишен различного рода статистических смещений, будучи основанным на предположении о том, что каждый выделенный изолят получен от пациента с действительным эпизодом инфекции. Кроме того, системам мониторинга, построенным на изолят-ориентированном подходе, не хватает соответствующих метаданных (дополнительной информации) на уровне пациента и клинических знаменателей для надлежащего влияния на рекомендации по лечению, а

также для оценки бремени инфекций, устойчивых к лекарственным препаратам [34]. С другой стороны, клинически-ориентированный подход к мониторингу АМР требует дополнительных ресурсов, по сравнению с изолят-ориентированным мониторингом, из-за необходимости в курации внесения лабораторической информации в дополнение к результатам лабораторных исследований, а также проспективного подхода к сбору данных, что, как правило, приравнивается к росту доли значимости оператора данных в этом процессе [39]. Тем не менее, значимость дополнительной клинико-демографической информации, позволяющей оценивать вклад тех или иных параметров в уровень АМР, является неоспоримой. При этом единого подхода к формированию минимального перечня дополнительных данных не прослеживается.

Другой комплексной проблемой является вопрос надежности результатов мониторинга АМР, складывающийся из таких факторов как: размер выборки, проблема включения повторных изолятов и проблема включения скрининговых изолятов и/или иных изолятов, не связанных с непосредственным эпизодом инфекции. Ценность анализа нескольких последовательных изолятов от одного пациента и изолятов от пациента, полученных из локусов, не связанных с эпизодом инфекции (скрининг, колонизация и т.д.), безусловно требует изучения, особенно с точки зрения механизмов и динамики развития АМР на уровне конкретного взаимодействия пациент – возбудитель, а также с позиции формирования индивидуального микробиологического анамнеза, вклад которого в эмпирический выбор может оказаться не менее важным, чем применение результатов мониторинга. Однако рассматриваться эти два аналитических направления, по всей видимости, следует отдельно во избежание формирования статистических смещений, вызванных учетом неклинических образцов, что продемонстрировано в различных исследованиях, как и вклад в искажение данных мониторинга АМР от отсутствия механизма менеджмента повторных изолятов. Именно поэтому ни одна успешная система мониторинга АМР в мире не использует неклинические образцы, а ВОЗ и иные крупные авторитетные организации настаивают на удалении из мониторинга повторных изолятов. Существование рекомендаций с обратным подходом, когда мониторинг преследует цели, отличные от формирования эмпирического подхода к АМТ, должно быть критически взвешено.

Во избежание широкого применения ручного операторского труда цифровая система учета (в идеале – специализированный модуль ЛИС) должна уметь на входе различать диагностические и скрининговые, первичные и повторные исследования, что, вероятно, может быть достигнуто через форму направления на микробиологическое исследование. Единственный пример которой приводит «Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud». Другой подход (применительно к повторным изолятам) заключается в применении одной из выше рассмотренных методик исключения, ни одна из которых не является идеальной.

Что касается вопросов размера выборки, то она напрямую зависит от объема и практики назначения микробиологических исследований в конкретной МО, а также от частоты поступления/возникновения пациентов с инфекциями. Особенно заметной она становится при углублении параметров мониторинга с целью создания более узких и специализированных выборок (например, пациенты с определенной локализацией инфекции в конкретном отделении).

Немаловажным является цифровое (программное) обеспечение процесса мониторинга АМП, способное не только накапливать необходимые данные и автоматически анализировать связи между множеством параметров, но и отвечать за контроль качества и валидацию поступающей информации. Польза от экспертных систем/экспертного программного обеспечения озвучена ESCMID и CLSI еще в начале века, однако требования к ним и минимальный функционал не сформированы. Состав мер, направленных на контроль и поддержание качества биомедицинских данных, также разнится от руководства к руководству. Становится довольно очевидным, что качественный подход к мониторингу АМП для дальнейшего составления протоколов эАМТ начинается с момента постановки диагноза инфекции и взятия биоматериала. Однако принимая во внимание статистику ошибок на уровне микробиологической диагностики [51], стандартизация и контроль качества является разумным требованием современности для проведения микробиологического мониторинга.

И наконец, ключевым вопросом, который лежит в основе мониторинга АМП, является клиническое применение его результатов. Ни одно из руководств не предоставляет полный алгоритм использования данных мониторинга для составления протоколов эАМТ и не дает понимания, как применять распространяемую рекомендательную позицию о том, что для эмпирического выбора должен учитываться перечень АМП, к которым чувствительны 80% изолятов каждого из топ-5 видов бактерий в МО/отделении/локусе. Одинаков ли вклад

E. coli, 80% изолятов которой чувствительны к меропенему, и *A. baumannii*, 80% изолятов которого резистентны к меропенему, если частота их встречаемости, соответственно, 20% и 5% среди пациентов с инфекцией мочевыводящих путей? Достаточен ли порог в 80% для пациентов с тяжелыми инфекциями? В эпоху преобладания грамотрицательных инфекций какой должна быть доля резистентных фенотипов грамположительных возбудителей (MRSA, VRE и т. д.) для дополнения схемы соответствующими, активными в их отношении АМП? Ответы на эти вопросы лишь частично получены в немногочисленных исследованиях с разнородным дизайном, не всегда опиравшемся сугубо на клинические аспекты.

Иными словами, в настоящее время существует комплексная проблема, заключающаяся в несогласованности рекомендаций по организации мониторинга АМП различного порядка на детальном уровне, а также в отсутствии четких механизмов применения его результатов с клинической целью и в низком уровне цифровизации микробиологических лабораторий программным обеспечением, учитывающим особенности работы с микробиологическими данными. Особенно ярко эта проблема выглядит в России, где несмотря на наличие доступных цифровых инструментов для мониторинга (таких, например, как AMRcloud), не более чем в 35% учреждений выполняется разработка протоколов эАМТ, далеко не всегда имеющих в своей основе локальные микробиологические данные [18]. Отсутствие стандартов организации микробиологического мониторинга, неполная база доказательств пользы тех или иных вмешательств, недостаточность информатизации с целью создания непрерывного потока валидированных связанных между собой лабораторных и клинических данных – это те проблемы, на которые стоит направить внимание и усилия профильных рабочих групп для формирования единого подхода, целью которого будет являться достижение баланса между улучшением клинических исходов инфекций и сохранением резерва немногочисленных эффективных антибиотиков.

Литература

1. World Health Organization. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/66860>. Accessed April 11, 2025.
2. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. 2019. Available at: www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019. Accessed April 11, 2025.
3. OECD-WHO. Addressing the burden of infections and antimicrobial resistance associated with health care. 2025. Available at: www.oecd.org/content/dam/oecd/en/topics/policy-sub-issues/antimicrobial-resistance-and-pandemics/addressing-burden-of-infections-and-amr-associated-with-health-care.pdf. Accessed April 11, 2025.
4. Balasubramanian R., Van Boeckel T.P., Carmeli Y., Cosgrove S., Laxminarayan R. Global incidence in hospital-associated infections resistant to antibiotics: an analysis of point prevalence surveys from 99 countries. *PLoS Med.* 2023;20(6):e1004178. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004178
5. Infection Prevention and Control. Global report on infection prevention and control 2024. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789240103986. Accessed April 11, 2025.

6. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2016. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789241509763. Accessed April 11, 2025. Russian. (Всемирная организация здравоохранения. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. ВОЗ; 2016. Доступно по адресу: www.who.int/publications/i/item/9789241509763. Ссылка активна на 11 апреля 2025 г.)
7. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation. 2016. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/249579>. Accessed April 11, 2025. Russian. (Всемирная организация здравоохранения. Система глобального мониторинга резистентности к антимикробным средствам: руководство по раннему внедрению. Всемирная организация здравоохранения; 2016. Доступно по адресу: <https://iris.who.int/handle/10665/249579>. Ссылка активна на 11 апреля 2025 г.)
8. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2021;23(2):198-204. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. и соавт. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(2):198-204.) DOI: 10.36488/смас.2021.2.198-204
9. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Application of AMRmap: «from the general to the specific» approach by the example of *Klebsiella pneumoniae*. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2019;21(2):181-186. Russian. (Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):181-186.) DOI: 10.36488/смас.2019.2.181-186
10. Tacconelli E., Sifakis F., Harbarth S., Schrijver R., Mourik M., Voss A., et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):e99-e106. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30485-1
11. Turner P., Rupali P., Opintan J.A., Jaoko W., Feasey N., Peacock S., et al. Laboratory informatics capacity for effective antimicrobial resistance surveillance in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):e170-e174. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30835-5
12. Luz C.F., Berends M.S., Zhou X., Lokate M., Friedrich A., Sinha B., et al. Better antimicrobial resistance data analysis and reporting in less time. *JAC Antimicrob Resist*. 2023;5(1):dlac143. DOI: 10.1093/jacamr/dlac143
13. Grundmann H. Towards a global antibiotic resistance surveillance system: a primer for a roadmap. *Ups J Med Sci*. 2014;119(2):87-95. DOI: 10.3109/03009734.2014.904458
14. Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M., MacDougall C., Schuetz A., Septimus E., et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-e77. DOI: 10.1093/cid/ciw118
15. World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries: a WHO practical toolkit. 2020:71. Available at: www.who.int/ru/publications/i/item/9789241515481. Accessed April 11, 2025. Russian. (Всемирная организация здравоохранения. Стратегия контроля антимикробной терапии в лечебно-профилактических учреждениях для стран с низким и средним уровнем дохода. 2020:71. Доступно по адресу: www.who.int/publications/i/item/9789241515481. Ссылка активна на 11 апреля 2025 г.)
16. Yakovlev S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Procenko D.N. Antibiotic stewardship program for inpatient care. 2018. 156 p. Russian. (Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. 2018. 156 с.)
17. Brown E.M. Guidelines for antibiotic usage in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(4):587-592. DOI: 10.1093/jac/49.4.587
18. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Kozlov R.S. Practice of local antibiotic resistance monitoring at hospitals in various regions of the Russian Federation. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2022;24(1):31-38. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Козлов Р.С. Практика локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационарах различных регионов РФ. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(1):31-38.) DOI: 10.36488/смас.2022.1.31-38
19. Do P.C., Assefa Y.A., Batikawai S.M., Reid S.A. Strengthening antimicrobial resistance surveillance systems: a scoping review. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):593. DOI: 10.1186/s12879-023-08585-2
20. Simner P.J., Hindler J.A., Bhowmick T., Das S., Johnson J., Lubers B., et al. What's new in antibiograms? Updating CLSI M39 guidance with current trends. *J Clin Microbiol*. 2022;60(10):e0221021. DOI: 10.1128/jcm.02210-21
21. World Health Organization. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance: CAESAR manual: version 3.0, 2019. 2020:113. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/346573>. Accessed April 11, 2025. Russian. (Всемирная организация здравоохранения. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе: CAESAR практическое пособие: версия 3.0, 2019. 2020:113. Доступно по адресу: <https://iris.who.int/handle/10665/346573>. Ссылка активна на 11 апреля 2025 г.)
22. Cornaglia G., Hryniewicz W., Jarlier V., Kahlmeter G., Mittermayer H., Stratchounski L., et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance.

- Clin Microbiol Infect. 2004;10(4):349-383. DOI: 10.1111/j.1198-743x.2004.00887.x
23. Avramenko A.A., Burasova E.G., Vinogradova A.G., Gusev V.G., Ershova O.N., Zamyatin M.N., et al. Antibiotic Resistance Monitoring Using the AMRcloud Platform: A Practical Guide. S.: SSMU, 2021. 160 p. Russian. (Авраменко А.А., Бурасова Е.Г., Виноградова А.Г., Гусев В.Г., Ершова О.Н., Замятин М.Н. и соавт. Мониторинг антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud. Практическое Руководство. С: СГМУ, 2021. 160 с.)
 24. Methodological recommendations MR 3.1.0346-24 «Organization and implementation of microbiological monitoring in medical organizations» (approved by the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing on April 26, 2024.). Available at: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408994558/. Accessed April 11, 2025. Russian. (Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 26 апреля 2024 г.). Доступно по адресу: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408994558/. Ссылка активна на 11 апреля 2025 г.)
 25. World Health Organization. GLASS manual for antimicrobial resistance surveillance in common bacteria causing human infection. Published online, 2023. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789240076600. Accessed April 11, 2025.
 26. Fridkin S.K., Edwards J.R., Tenover F.C., Gaynes R.P., McGowan J.E., et al. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections. Clin Infect Dis. 2001;33(3):324-330. DOI: 10.1086/321893
 27. Dakorah M.P., Agyare E., Acolatse J.E., Akafity G., Stelling J., Chalker V., et al. Utilising cumulative antibiogram data to enhance antibiotic stewardship capacity in the Cape Coast Teaching Hospital, Ghana. Antimicrob Resist Infect Control. 2022;11(1):122. DOI: 10.1186/s13756-022-01160-5
 28. Mitrokhin S.D., Orlova O.E., Gosteva I.V., Shkoda A.S. Appointment of antimicrobial medications in a hospital depending on the results of microbiological monitoring of HAI. Antibiotiki i himioterapiya. 2020;65(9-10):21-27. Russian. (Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Гостева И.В., Шкода А.С. Потребление антимикробных лекарственных средств в стационаре в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП. Антибиотики и химиотерапия. 2020;65(9-10):21-27.) DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27
 29. Morel C.M., De Kraker M.E., Harbarth S., the Enhanced Surveillance Expert Consensus Group (CANSORT-SCI). Surveillance of resistance to new antibiotics in an era of limited treatment options. Front Med. 2021;8:652638. DOI: 10.3389/fmed.2021.652638
 30. World Health Organization. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. 2021. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340709/9789289054980-eng.pdf> Accessed April 15, 2025.
 31. Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M., MacDougall C., Schuetz A., Septimus E., et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10):e51-e77. DOI: 10.1093/cid/ciw118
 32. World Health Organization. Surveillance standards for antimicrobial resistance. 2002. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67426/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.5.pdf?sequence=1. Accessed April 15, 2025.
 33. Lim C., Ashley E.A., Hamers R.L, Turner P., Kesteman T., Akech S., et al. Surveillance strategies using routine microbiology for antimicrobial resistance in low- and middle-income countries. Clin Microbiol Infect. 2021;27(10):1391-1399. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.037
 34. Turner P., Ashley E.A., Celhay O.J., Douangnouvong A., Hamers R., Ling C., et al. ACORN (A Clinically-Oriented Antimicrobial Resistance Surveillance Network): a pilot protocol for case based antimicrobial resistance surveillance. Wellcome Open Res. 2020;5:13. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15681.1
 35. Ashley E.A., Recht J., Chua A., Dance D., Dhorda M., Thomas N., et al. An inventory of supranational antimicrobial resistance surveillance networks involving low- and middle-income countries since 2000. J Antimicrob Chemother. 2018;73(7):1737-1749. DOI: 10.1093/jac/dky026
 36. Ashley E.A., McLean A., Chiara F., Feasey N., Jaoko W., Opintan J., et al. Setting priorities for patient-centered surveillance of drug-resistant infections. Int J Infect Dis. 2020;97:60-65. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.121
 37. Hindler J.F., Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. Clin Infect Dis. 2007;44(6):867-873. DOI: 10.1086/511864
 38. Rempel O.R., Laupland K.B. Surveillance for antimicrobial resistant organisms: potential sources and magnitude of bias. Epidemiol Infect. 2009;137(12):1665-1673. DOI: 10.1017/s0950268809990100
 39. Ryu S., Cowling B.J., Wu P., Olesen S., Fraser C., Sun D., et al. Case-based surveillance of antimicrobial resistance with full susceptibility profiles. JAC Antimicrob Resist. 2019;1(3):dlz070. DOI: 10.1093/jacamr/dlz070
 40. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Data handling as a basis for local antimicrobial resistance surveillance. Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiya. 2020;22(2):137-141. Russian. (Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020;22(2):137-141.) DOI: 10.36488/смаc.2020.2.137-141
 41. Safdari R., Ghazi Saeedi M., Masoumi-Asl H., Rezaei-Hachesu P., Mirnia K., Mohammadzadeh N., et al. National minimum data set for antimicrobial resistance

- management: toward global surveillance system. *Iran J Med Sci.* 2018;43(5):494-505. PMID: 30214102.
42. Yao H., Suo J., Xing Y., Du M., Bai Y., Liu B., et al. The minimum data set and quality indicators for national healthcare-associated infection surveillance in Mainland China: towards precision management. *BioMed Research International.* 2019;2019:1-7. DOI: 10.1155/2019/2936264
43. Moehring R.W., Hazen K.C., Hawkins M.R., Drew R.H., Sexton D.J., Anderson D.J. Challenges in preparation of cumulative antibiogram reports for community hospitals. *J Clin Microbiol.* 2015;53(9):2977-2982. DOI: 10.1128/jcm.01077-15
44. Tran C., Hargy J., Hess B., Pettengill M.A. Estimated impact of low isolate numbers on the reliability of cumulative antibiogram data. *Microbiol Spectr.* 2023;11(1):e0393922. DOI: 10.1128/spectrum.03939-22
45. Vilorio Winnett A., Srinivasan V., Davis M., Vijayan T., Uslan D., Garner O., et al. The path of more resistance: a comparison of National Healthcare Safety Network and Clinical Laboratory Standards Institute Criteria in developing cumulative antimicrobial susceptibility test reports and institutional antibiograms. *J Clin Microbiol.* 2022;60(2):e0136621. DOI: 10.1128/jcm.01366-21
46. Magee J.T. Effects of duplicate and screening isolates on surveillance of community and hospital antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(1):155-162. DOI: 10.1093/jac/dkh295
47. Kohlmann R., Gatermann S.G. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data – the influence of different parameters in a routine clinical microbiology laboratory. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147965. DOI: 10.1371/journal.pone.0147965
48. Kim S., Yoo S.J., Chang J. Importance of susceptibility rate of the «first» isolate: evidence of real-world data. *Medicina.* 2020;56(10):507. DOI: 10.3390/medicina56100507
49. Kajihara T., Yahara K., Stelling J., Eremin S., Tornimbene B., Thamlikitkul V., et al. Comparison of de-duplication methods used by WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) and Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) in the surveillance of antimicrobial resistance. *PLoS One.* 2020;15(6):e0228234. DOI: 10.1371/journal.pone.0228234
50. Kuzmenkov A.Yu. Etiological structure of hospital-acquired surgical infections in multi-profile hospitals in Russian Federation. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2017;16(3):84-89. Russian. (Кузьменков А.Ю. Этиологическая структура возбудителей нозокомиальных хирургических инфекций в многопрофильных стационарах Российской Федерации. *Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии.* 2017;16(3):84-89.)
51. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S. Systemic analysis of the AST results in medical organizations of the Russian Federation. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2023;25(2):179-186. Russian (Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В., Козлов Р.С. Системная оценка результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях Российской Федерации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023;25(2):179-186.) DOI: 10.36488/смас.2023.2.179-186
52. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Starostenkov A.A. AMRexpert – online platform for interpretation, verification and validation of antimicrobial susceptibility testing. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2023;25(1):68-76. Russian. (Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Старostenkov А.А. AMRexpert – онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023;25(1):68-76.) DOI: 10.36488/смас.2023.1.68-76
53. Simpaio A., Ahumada L., Larru Martinez B., Cardenas A., Metjian T., Sullivan K., et al. Design and implementation of a visual analytics electronic antibiogram within an electronic health record system at a tertiary pediatric hospital. *Appl Clin Inform.* 2018;9(1):37-45. DOI: 10.1055/s-0037-1615787
54. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., et al. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2019;21(2):119-124. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В. и соавт. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(2):119-124.) DOI: 10.36488/смас.2019.2.119-124
55. AMRnote – an online platform for creating, editing, and sharing treatment protocols and algorithms. Available at: <https://amrnote.net/ru/>. Accessed April 11, 2025. Russian. (AMRnote – онлайн-платформа для создания, редактирования и обмена протоколами и алгоритмами терапии. Доступно по адресу: <https://amrnote.net/ru/>. Ссылка активна на 13 апреля 2025 г.)
56. Berends M.S., Luz C.F., Friedrich A.W., Sinha B.N., Albers C.J., Glasner C. AMR: an R package for working with antimicrobial resistance data. *J Stat Soft.* 2022;104(3):1-31. DOI: 10.18637/jss.v104.i03
57. O'Brien T.F., Stelling J.M. WHONET: an information system for monitoring antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 1995;1(2):66. DOI: 10.3201/eid0102.950209
58. Truong W.R., Hidayat L., Bolaris M.A., Nguyen L., Yamaki J. The antibiogram: key considerations for its development and utilization. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(2):dlab060. DOI: 10.1093/jacamr/dlab060
59. Auzin A., Spits M., Tacconelli E., Rodriguez-Bano J., Hulscher M., Adang E., et al. What is the evidence base of used aggregated antibiotic resistance percentages

- to change empirical antibiotic treatment? A scoping review. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(7):928-935. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.12.003
60. World Health Organization. WHO model prescribing information: drugs used in bacterial infections. 2001. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/42372>. Accessed April 21, 2025.
61. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S., Rodvold K., Goldstein E., Baron E., et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-164. DOI: 10.1086/649554
62. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D., Palmer L., et al. management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353
63. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R., Johnson J.R., Schaeffer A.J., Stamm W.E. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):745-758. DOI: 10.1086/520427
64. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L., et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-e120. DOI: 10.1093/cid/ciq257
65. Daneman N., Low D.E., McGeer A., Green K.A., Fisman D.N. At the threshold: defining clinically meaningful resistance thresholds for antibiotic choice in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;46(8):1131-1138. DOI: 10.1086/529440
66. Hasegawa S., Perencevich E.N., Dukes K., Goto M. Physicians' acceptable treatment failure rates and interpretation of antibiogram for Gram-negative infections: a pilot survey study of infectious diseases specialists. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(Suppl. 2):ofac492.807. DOI: 10.1093/ofid/ofac492.807
67. Cressman A.M., MacFadden D.R., Verma A.A., Razak F., Daneman N. Empiric antibiotic treatment thresholds for serious bacterial infections: a scenario-based survey study. *Clin Infect Dis.* 2019;69(6):930-937. DOI: 10.1093/cid/ciy1031
68. Vu T.L., Vu Q.D., Hoang B.L., Nguyen T., Ta T., Nadjm B., et al. Factors influencing choices of empirical antibiotic treatment for bacterial infections in a scenario-based survey in Vietnam. *JAC Antimicrob Resist.* 2020;2(4):dlaa087. DOI: 10.1093/jacamr/dlaa087
69. Ippolito M., Cortegiani A. Empirical decision-making for antimicrobial therapy in critically ill patients. *BJA Education.* 2023;23(12):480-487. DOI: 10.1016/j.bjae.2023.09.001
70. Strich J.R., Heil E.L., Masur H. Considerations for empiric antimicrobial therapy in sepsis and septic shock in an era of antimicrobial resistance. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl. 2):S119-S131. DOI: 10.1093/infdis/jiaa221